

Aus der Universitäts-Hautklinik in Frankfurt/Main

Direktor: Prof. Dr. med. F. Herrmann

*Chromosomenanalysen bei acht Patienten
mit Klinefelter-Symptomatik*

Mit einer Übersicht über den Stand der
Chromosomenpathologie beim Menschen.

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät der
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main

vorgelegt von

Ruprecht Mörchen

aus Frankenberg/Eder

Frankfurt/Main 1965

Aus der Universitäts-Hautklinik in Frankfurt/Main

Direktor: Prof. Dr. med. F. Herrmann

Chromosomenanalysen bei acht Patienten mit Klinefelter-Symptomatik

Mit einer Übersicht über den Stand der
Chromosomenpathologie beim Menschen.

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät der
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main

vorgelegt von

Ruprecht Mörchen

aus Frankenberg/Eder

Frankfurt/Main 1965



Dekan: Prof. Dr. med. H. Frick

Referent: Prof. Dr. med. E. Landes

Korreferent: Prof. Dr. med. O. Käser

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 9. 1965

INHALTSÜBERSICHT

<u>Vorwort</u>	S. 3
A. <u>ENTWICKLUNG UND STAND DES PROBLEMS</u>	S. 4
B. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	S.17
I. Untersuchungsmethoden	S.17
1. Kerngeschlechtsbestimmung	S.17
2. Chromosomendarstellung und Chromosomenanalyse	S.19
a) Technik der Blutzellkultur und der Präparate- herstellung	S.19
b) Technik der Auswertung	S.21
II. Kasuistik	S.24
1. Patient R.A.	S.24
2. Patient W.G.	S.26
3. Patient B.J.	S.27
4. Patient W.M.	S.29
5. Patient K.H.	S.30
6. Patient S.R.	S.32
7. Patient G.R.	S.32
8. Patient B.K.	S.34
III. Erläuterung der Befunde und Tabellen	S.37
C. <u>ABSCHLIESSENDE ERÖRTERUNG</u>	S.40
I. Varianten des Klinefelter-Syndroms	S.40
II. Ursprung des Geschlechtschromatins	S.44
III. Geschlechtsentwicklung	S.51
IV. Ätiologie des Klinefelter-Syndroms	S.61
<u>Zusammenfassung</u>	S.67
<u>Bildanhang</u>	S.68
<u>Literaturverzeichnis</u>	S.79



Digitized by the Internet Archive
in 2026

VORWORT

Dargestellt werden die klinischen und zytogenetischen Ergebnisse eigener Untersuchungen an Klinefelter-Patienten. Zuvor gebe ich einen Überblick über den heutigen Stand klinischer Chromosomenforschung und -diagnostik und erörtere eingehend die Entwicklung dieses neuen Forschungsgebietes. Den Abschluß bildet eine Diskussion der durch die neuen Forschungsergebnisse entstandenen Problematik, wobei ich auch auf die Ätiologie gonosomaler Aberrationen eingehe.

A ENTWICKLUNG UND STAND DES PROBLEMS

Die Diagnose des Klinefelter-Syndroms (K.S.), von dem wir heute wissen, daß es chromosomal bedingt ist, stützte sich früher lediglich auf klinisch-somatische, hormonelle und histologisch-testale Besonderheiten. Dabei war zwar die Abgrenzung des Krankheitsbildes gegenüber anderen hypogonadalen Leiden möglich; es wurden jedoch einerseits nur relativ typische Fälle erfaßt (und immer erst im Postpubertätsalter), andererseits umfaßte der alte Begriff K.S. noch eine Form des primären Hodenschadens, von der wir heute wissen, daß sie, obwohl im klinischen Erscheinungsbild identisch, ätiologisch grundsätzlich nichts mit dem eigentlichen K.S. zu tun hat und von ihm unterschieden werden muß. Wir nehmen für diese Erkrankung, die sog. idiopathische Tubulussklerose (40) ("falsches" K.S.), in erster Linie exogene Schädigungen als auslösende Ursache an, wie Traumen, Infektionen, thermische, nutritive und Strahlenschäden. Mit Hilfe der Kerngeschlechtsbestimmung und der Chromosomenanalyse, die zu den übrigen Untersuchungsmöglichkeiten getreten sind, gelingt heute eindeutig die Abgrenzung und Aufdeckung des echten K.S.

Berblinger 1934 (26) wies bereits auf gewisse Veränderungen der Leydigischen Zwischenzellen und deren Bedeutung für die Klinik hin. Alle seine Fälle von Hodenatrophie zeichneten sich durch Zwischenzellwucherungen aus. Sertolische Zellen waren meist noch nachweisbar, zweimal war sogar eine ganz schwache Spermiogenese in geringer Ausdehnung zu finden. Bei Berblinger finden wir z.B. folgenden histologischen Befund: "Kanälchenwand dick, hyalin, spermatogenes Epithel untergegangen, viele Kanälchen ohne Lumen, wo solches vorhanden, Begrenzung durch einfache Lage platter Zellen vom Sertolischen Typus. Sehr starke, meist herdförmige Wucherung der Zwischenzellen. Nur an einigen Kanälchen Reste von samenbildendem Epithel erhalten."

Eine Reihe älterer Arbeiten aus dem anglo-amerikanischen Schrifttum (bei Klinefelter et al. (156) erwähnt) berichtete über das Auftreten einer Gynäkomastie, kombiniert mit kleinen atrophischen Testes.

1942 wurde das Syndrom von Klinefelter, Reifenstein und Albright als klinische und pathologisch-anatomische Einheit erkannt und als solches zum ersten Mal herausgestellt. Die Autoren berichteten über 9 Männer im Al-

ter von 17 bis 38 Jahren, die als charakteristische Symptome eine bilaterale Gynäkomastie, kleine Testes, Azoospermie und eine erhöhte FSH-Ausscheidung im Urin aufwiesen. Die bei 7 Patienten durchgeführte Hodenbiopsie erbrachte als auffälligsten Befund eine fortgeschrittene Hyalinisierung der Tubuli seminiferi bei anscheinend meist normal funktionierenden Leydigischen Zwischenzellen. Nur einer der Patienten zeigte Symptome eines Androgenmangels.

Ebenso wie von Berblinger wurde auch von Klinefelter et al. eine "hyperplasia of the interstitial cells" gesehen: die Zahl der Zwischenzellen übersteige jedoch nicht die in normalen Hoden, sondern sei in Anbetracht der kleinen atrophischen Hoden wohl nur relativ vergrößert.

Die Arbeit sollte die Ansicht stützen, daß der Testis zwei Hormone produziere: a) Androgene (Leydig-Zellen), b) androgen und ähnlich dem Oestrogen ein X-Hormon der Tubuli (Inhibin) (202). Danach soll eine "selective lesion" des Tubulusapparates nicht nur eine Aspermatogenese nach sich ziehen, sondern auch einen Mangel an X-Hormon bedingen. Auf diesem Mangel beruhe primär die erhöhte FSH-Produktion bei diesen Fällen von Hypogonadismus und nur zu geringem Grade auf Mangel an Androgenen. Aus der gleichzeitig verminderten ICSH-Produktion resultiere wiederum eine etwas verminderte Androgen-Aktivität (der Leydig-Zellen); das immerhin produzierte Androgen verursache während der Pubertät bei gleichzeitigem Mangel an X-Hormon die Gynäkomastie.

Um die Klärung hypogonadaler Krankheitsbilder haben sich vor allem auch Heller und Nelson 1945, 1948 (133, 134, 230) bemüht: Sie fügten der klassischen Beschreibung des K.S. als weiteres Symptom die Insuffizienz der Leydigischen Zwischenzellen hinzu. Die Autoren nahmen an, daß das Syndrom kongenital bedingt sei, aber erst während oder nach der Pubertät manifest werde. Primär liege dem Leiden eine Tubulusfibrose zugrunde, der eine Hypofunktion und damit Insuffizienz der Leydigischen Zwischenzellen folge. Diese werde anscheinend zunächst durch eine kompensatorische Hyperplasie der Zwischenzellen eine zeitlang verdeckt, präge sich aber nach und nach stärker aus. Heller und Nelson 1948 haben besonders die außerordentliche Variabilität der klinischen Erscheinungen betont, die durch den unterschiedlichen Grad der Leydig-Zell-Insuffizienz bedingt sei. Sie unterschieden drei Untergruppen des K.S.:

- 1) die Fälle ohne Androgenmangelerscheinungen mit deutlicher Gynäkomastie.
- 2) jene mit gering ausgeprägter eunuchoider Symptomatik und nur ange-deuteter Gynäkomastie.
- 3) die typisch eunuchoiden Fälle ohne Gynäkomastie.

Als obligate Symptome glaubten Heller und Nelson immernin bilaterale Hodenatrophie, die Azoospermie und die erhöhte Gonadotropinausscheidung ansehen zu müssen. Offenbar scheint aber die Hypoplasie der Hoden das einzige allen gemeinsame Merkmal zu sein (86, 102, 130, 152, 229, 234, 271).

Von ausschlaggebender Bedeutung für die Diagnosestellung des K.S. war der histologische Befund der Hodenbiopsie. Man stellt nun allerdings fest, daß sich auch unter anderen Voraussetzungen, etwa als Folgezustand einer Orchitis, dem K.S. ähnliche Hodenbilder finden, so daß die Diagnose sehr schwierig werden kann, ja es scheint überhaupt fraglich, ob sich das sog. echte K.S. morphologisch immer eindeutig abgrenzen läßt. Da jede primäre, d.h. nicht hypophysär bedingte Hodenatrophie in der Regel mit einer Tubulussklerose beginnt, bei meist erhaltenen Leydig-Zellen, kann dieser Befund nicht ohne weiteres als für das echte K.S. spezifisch gelten.

Nelson 1956 (227), Segal und Nelson 1957 (295) sowie Marberger und Nelson 1957 (200) glauben jedoch, das Syndrom histologisch von allen ähnlich aussehenden Krankheitsbildern trennen zu können, und zwar aufgrund folgender Unterscheidungsmerkmale: Beim echten K.S. seien die weitaus größte Zahl der Tubuli völlig hyalinisiert, die Kanälchen selber sehr klein als Zeichen des ausgebliebenen Wachstums. Eine unterschiedliche Anzahl von Kanälchen könne jedoch auch nur geringe oder gar keine Hyalinisierung zeigen, sie seien dann aber, bis auf wenige Ausnahmen, nur mit Sertoli-Zellen besetzt.

Demgegenüber seien die Samenkanälchen beim "falschen" oder "Pseudo"-K.S. - sie können auch hier vollkommen hyalinisiert sein - deutlich größer und auch einheitlicher verteilt, wobei man recht häufig Tubuli mit aktiver vollständiger Spermiogenese antreffen könne. Selten soll man beim "falschen" K.S., im Gegensatz zum "echten", Anhäufungen von Leydig-

Zellen finden, selten auch atypische Zellformen.

Ebenso sieht Siebenmann (299) das histologische Bild beim echten K.S. als weitgehend spezifisch an, kommt aber erst retrospektiv zu diesem Ergebnis. Der Autor weiß sich in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern wie Ferguson-Smith et al. (86, 185).

Doch konnten Grumbach et al. (117) bei durch Kerngeschlechtsbestimmung gesicherten je 8 Fällen weder klinisch noch histologisch sichere Unterschiede feststellen: alle wiesen das gleiche Bild einer "seminiferous tubule dysgenesis" auf.

Es wird auch von Marberger und Nelson (200) zugestanden, daß die Hodenbiopsie durchaus nicht immer den morphologischen Zustand des Gesamtorgans repräsentiert. Ganz sicher liegt darin ein Unsicherheitsfaktor, dem auch erfahrene Untersucher erliegen können. Wie oben erwähnt, haben Autoren, denen die Möglichkeit der zytologischen Klärung noch nicht zur Verfügung stand, unter ihren Fallbeschreibungen auch solche mit "falschem" K.S., so Heller und Nelson unter ihren 1945 veröffentlichten 19 Fällen 2-3 und auch zumindest ein Teil der von Klinefelter et al. beschriebenen Fälle waren keine echten K.S. (227, 228):

Eine Mitteilung von Reiffenstein 1947 (274) über das Vorkommen von "erblichem familiären Hypogonadismus" (Familie mit 9 betroffenen Patienten) wurde häufig als Beispiel von familiärem K.S. zitiert; auch diese Fälle erwiesen sich bei einer Nachuntersuchung nicht als echte K.S. (275).

Erstmalig wurde von Barr und Bertram 1949 (14) auf einen Geschlechtsdimorphismus der Kerne in der Interphase bei Säugetieren hingewiesen. (Siehe auch die ausführlichere Arbeit von Barr, Bertram und Lindsay 1950 (15)). Bei zytologischen Untersuchungen an Katzenschlagern hatten die kanadischen Autoren (durch Zufall) charakteristische Unterschiede der Verteilung des Kernchromatins bei männlichen und weiblichen Tieren entdeckt, bei weiteren Untersuchungen folgten entsprechende Befunde auch an den Zellkernen anderer Tierarten (215, 267, 268, 315) und schließlich auch beim Menschen (11, 12, 216, 218). Bei dem sog. Geschlechtschromatin (15) handelt es sich um ein besonderes Chromozentrum in den Kernen weiblicher Individuen, das von anderen Chromatinteilen durch seine

Größe und durch andere morphologische Charakteristika (Häufigkeit, Form, Lage) einwandfrei unterschieden werden kann. Damit war die Grundlage für eine zytologische Geschlechtsdiagnostik gegeben.

Anstatt von weiblichem und männlichem Kerngeschlecht zu sprechen, haben sich, nach einem Vorschlag Barrs, um nichts zu präjudizieren und aus psychologischen Gründen zum Schutze der Patienten, die Bezeichnungen "chromatin-positiv" und "chromatin-negativ" eingeführt.

Für die Erfordernisse der Klinik wurden verschiedene Methoden ausgearbeitet:

Die **H a u t b i o p s i e** wurde von Moore, Graham und Barr 1953 (218), Marberger und Nelson 1954 (199) sowie Emery und McMillan 1954 (77) angegeben.

Am besten bewährt haben sich in der klinischen Praxis der **M u n d e p i t h e l t e s t** (Marberger, Boccabella und Nelson 1955 (196), Moore und Barr 1955 (217) und die **L e u k o z y t e n m e t h o d e**, die auf die Entdeckung der sog. Drumsticks u.a. spezifischer Kernanhängsel der polymorphkernigen Leukozyten durch Davidson und Smith 1954 (67) zurückgeht.

Von gynäkologischer Seite werden z.T. Vaginal- und Urethralabstriche bevorzugt (50, 51, 52). Auch Zellen aus dem Harnsediment können ebenfalls herangezogen werden (55, 78). Weiter wurden die Untersuchungen auch auf Zellen des Fruchtwassers ausgedehnt und eine Methode zur pränatalen Geschlechtererkennung ausgebaut (103, 284, 285).

Die überraschende Feststellung eines chromatin-positiven Kerngeschlechts bei einem Teil der Fälle mit Klinefelter-Symptomatik fast gleichzeitig durch mehrere Untersucher (40, 68, 110, 118, 144, 227, 256, 259, 260, 278, 302) brachte völlig neue Gesichtspunkte in die Diskussion der Ätiologie dieses Syndroms. Die Tatsache, daß das gleiche K.S. sowohl - wie man sich zunächst unexakt ausdrückte - bei "gonosomally veränderten" wie bei "chromosomal männlichen" Patienten gefunden wurde, wirkte verwirrend. Das gab Veranlassung, noch intensiver als bisher eine Klärung der Gonadenmorphologie anzustreben (86, 117, 200, 227, 295, 296). Unter anderen hatten Marberger und Nelson schon vor 1956 verhältnismäßig

sichere Unterscheidungsmöglichkeiten aufgrund sorgfältiger histologischer Befunde gewonnen (200). Doch erst mit der Entdeckung des neuen Tests wurden ihnen die Bedeutung und die Notwendigkeit einer scharfen Unterscheidung bewußt, und gleichzeitig gab er ihnen die Möglichkeit, anhand dieses sicheren Kriteriums die histologischen Unterscheidungsmerkmale weiter auszubauen (siehe das Vorangegangene).

Untersuchungen jugendlicher chromatin-positiver Patienten haben gezeigt (300), daß die degenerativen Hodenveränderungen erst postpuberal auftreten, daß jedoch die Aplasie der Spermatogonien und die unregelmäßige Lichtung der Tubuli bereits konnatal vorliegen.

Unter dem Eindruck der neuen Befunde neigten verschiedene Autoren dazu, das Syndrom (jene Fälle mit chromatin-positivem Kerngeschlecht) unter den Pseudohermaphroditismus femininus einzureihen (117, 200, 227, 264). Während Nelson zunächst vorgeschlagen hatte, ein echtes chromatin-positives von einem falschen chromatin-negativen K.S. zu unterscheiden, plädierte er später dafür, die Bezeichnung K.S. ganz fallen zu lassen und bei den chromatin-positiven Fällen von weiblichem Pseudohermaphroditismus mit Gonadendysgenese zu sprechen (bei den chromatin-negativen dagegen von frühzeitiger Hodenatrophie durch tubuläre Fibrose) (227, 229). Auch Schirren 1960 (293) wollte das Syndrom aus dem Rahmen des männlichen Hypogonadismus herausgenommen wissen. Die Diskrepanz zwischen "weiblichem" Kernbefund und männlichem Phänotyp berechtigt uns sicher dazu, das Syndrom der Intersexualität zuzuordnen (Overzier 1961 (247)), auch wenn im klinischen Bild Zeichen von Intersexualität völlig fehlen. Da man Geschlechtschromatin bisher nur bei weiblichen Personen gefunden hatte, lag es nahe, für das K.S. eine rein weibliche Chromosomenformel (XX) anzunehmen. Man vermutete eine Geschlechtsumkehr während der frühesten embryonalen Entwicklung.

Noch vor Einführung der neueren Chromosomenanalysen machten jedoch genetische Studien über das Rotgrünsehen bei einer Gruppe von chromatin-positiven K-Patienten diese Annahme unwahrscheinlich. Verschiedene Untersucher hatten sich auf die Möglichkeit besonnen, mit Hilfe der Registrierung geschlechtsgebunden vererbter Eigenschaften Aufschluß über das genetische Geschlecht bestimmter Patientengruppen zu gewinnen.

Die Rotgrünblindheit ist z.B. ein solches an das X-Chromosom gebundenes genetisches Merkmal. Als erste haben Bishop et al. 1956 (33) beim K.S. solche Beobachtungen zu sammeln begonnen. Während diese Forschergruppe, gemeinsam mit weiteren Untersuchern (261), bis 1958 bei 55 chromatin-positiven K-Patienten ausnahmslos normale Farbsichtigkeit fand, was für die Annahme von zwei X-Chromosomen zu sprechen schien, konnten wenig später Nowakowski, Lenz und Parada 1959 (234) unter 34 Fällen des Syndroms dreimal durch Anomaloskop gesicherte Rotgrünblindheit bzw.-schwäche nachweisen und errechneten für ihre Reihe eine Häufigkeit dieser Anomalie von $7,5 \pm 4,1\%$, was in etwa dem Erwartungswert für männliche (!) Patienten entspricht, der um 6% liegen soll; auf jeden Fall unvereinbar mit dem Erwartungswert für das weibliche Geschlecht, der mit 0,4 bis 0,5% angegeben wird (234). Die Autoren kommen, auch wenn sie die Serie von Polani et al. (261) zu ihren Fällen hinzunehmen, zu einem Prozentsatz, der mit 3,4% rotgrünschwacher Patienten noch innerhalb der Zufallsstreuung für männliche, aber außerhalb jener für weibliche Individuen liegt.

Hinzu kommt noch folgendes: Da Rotgrünschwäche im weiblichen Geschlecht nur bei Belastung von väterlicher und mütterlicher Seite manifest wird, hätte man bei den Vätern der drei farbenblinden Probanden, so folgerten die Autoren, ebenfalls eine manifeste Rotgrünschwäche feststellen müssen, da ihr einziges X-Chromosom kein überdeckendes Allel für das Gen der Rotgrünschwäche hätte. Alle drei Väter waren jedoch voll farbsichtig.

Auf diesen Befunden fußend, konstatierten die Autoren eine Diskrepanz zwischen Chromatin-Befund und genetischem Geschlecht und vermuteten, daß es sich bei den Fällen von chromatin-positivem K.S. um "echte chromosomale Intersexe" handelte, für die man eine besondere, weder rein weibliche noch rein männliche Chromosomenkonstitution annehmen müßte. Ihre Hypothese besagte, daß der angeborenen Fehlbildung der Hoden beim K.S. ätiologisch eine Chromosomenmutation zugrundeliege, und zwar die eines X-Chromosoms, bei dem das funktionelle, euchromatinhaltige Segment verlorengegangen sei, während das funktionslose, heterochromatinhaltige Stück ($\rightarrow$ Chromatinbefund!) erhalten blieb.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen beim K.S. unterstützten Untersuchungen über das Rotgrünsehen bei einer Serie von Fällen mit chromatin-negativer Gonadendysgenese (Ullrich-Turner-Syndrom) - erste Untersuchungen über das Kerngeschlecht stammen von Polani, Hunter und Mitarb. 1954 (262) - die Auffassung, daß der Chromatinbefund tatsächlich eindeutig Aufschluß über das chromosomale Geschlecht geben könne (263). Es hatte sich bei diesen Untersuchungen ein Prozentsatz farboenschwacher Individuen ergeben, der mit dem bei normalen männlichen Individuen gefundenen vereinbar war.

Daß es sich bei den K-Patienten nicht um genetisch weibliche Individuen handeln kann, ging auch aus Untersuchungen über das Skelettalter von K-Patienten hervor: An 27 Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren (19 in Zürich, 8 in Glasgow) wurde festgestellt, daß sich das Skelettalter im Bereich der Norm gesunder männlicher Probanden gleichen Alters bewegte (317).

Die umwälzende Entdeckung eines chromatin-positiven Kerngeschlechts beim echten K.S. wurde bald in großer Zahl bestätigt (1, 8, 37, 49, 60, 79, 80, 111, 123, 137, 138, 148, 155, 161, 163, 167, 168, 189, 232, 266, 269, 272, 281, 292, 298, 300, 303, 307, 308, 310, 330). Immer häufiger wurde jedoch eine auffallende Diskrepanz der Kerngeschlechtsdiagnose bei Untersuchung von Epithel- und Leukozytenkernen beobachtet: bei eindeutig chromatin-positivem Befund an Hautschnitten und Mundschleimhautabstrichen zeigte der Leukozytentest bei einer ganzen Reihe von Fällen ausgesprochen niedrige Drumstick-Werte. (Man sollte deshalb bei Verdacht auf K.S. stets auch einen Epitheltest zur Sexchromatinbestimmung heranziehen.) So fanden bereits Plunkett und Barr 1956 (260) bei zwei K-Fällen die Haut chromatin-positiv, während die Leukozytenkerne keine eindeutige Entscheidung zuließen. Davidson und Smith 1958 (69) bestätigten, daß Trommelschlägelanhängsel an den Leukozytenkernen beim K.S. entschieden seltener vorkommen als bei normalen weiblichen Individuen. Bei 12 von 17 Fällen mit K.S. mußten sie erheblich mehr Leukozyten als normalerweise nötig (500) auszählen, um zu einer Zahl von 6 Drumsticks zu kommen. Über ähnlich schwierige Blutbilder wurde auch von Nowakowski et al. 1959 (234) und den folgenden Autoren berichtet: Riis et al. (279), Wiedemann et al. (335),

Ferguson-Smith (79), Roland (281), Hienz (135) und Overzier (247).

Nowakowski und Mitarb. äußerten die Vermutung, daß das Geschlechtschromatin der Leukozyten beim K.S. nicht seltener vorhanden sei als beim weiblichen Geschlecht, daß es sich nur aus irgendwelchen Gründen nicht so leicht vom Kern absondere.

Auch dieses Phänomen wurde als Hinweis dafür angesehen, daß der positive Chromatinbefund beim K.S. durch eine Chromosomenanomalie bedingt ist. Bereits Plunkett und Barr (260) hatten eine XXY-Konstellation erwogen, wie sie vorher von Greene et al. (114) nach direkten Chromosomenuntersuchungen auch für einen chromatin-positiven echten Hermaphroditen angenommen worden war. Die in den letzten Jahren verbesserte Technik der Darstellung menschlicher Chromosomen ermöglichte auch die Aufklärung der Chromosomenkonstitution beim K.S.

Über 30 Jahre lang herrschte die hauptsächlich durch Painter begründete Lehrmeinung, daß der Mensch 48 Chromosomen habe. Auch blieb jahrelang umstritten, ob der Mann überhaupt ein Y-Chromosom besitze. Das mußte deshalb so lange unklar bleiben, weil die Chromosomendarstellungen weder eine exakte Auszählung ermöglichten, noch die Größen- und Gestaltverhältnisse deutlich erkennen ließen. Es fehlte eine Methode, die im Zellkern zusammengeballt liegenden Chromosomen genügend voneinander zu trennen. Einen ausführlichen historischen Abriss bringt Matthey 1963 (201).

Erst in den letzten Jahren wurden entscheidende methodische Verbesserungen der Zellkultivierung und der Präparaterstellung erzielt. Durch Vorbehandlung der Zellen mit Aqua dest. oder hypotonischen Lösungen läßt sich ihr Zytoplasma auftreiben (Marino und Nishimura 1951 (125), Hsu 1952 (139), Hsu und Pomerat 1953 (140)). Auf diese Weise erreichen wir heute, daß sich in den Präparaten die einzelnen Chromosomen nicht mehr überlagern. Durch die Quetschmethode ('squashing') (Heitz 1950 (132) oder durch rasches Lufttrocknen nach Alkoholfixation (Rockfels und Siminowicz 1956 (232)) läßt sich die Ausbreitung noch verbessern. Außerdem kann man den Zellkulturen Colcemid oder das weniger toxische Derivat Colcemid-Ciba zusetzen, das zu einer vor-

stärkster Kontraktion (Verdickung und Verwicklung) der Chromosomen führt, es nicht zur Bildung mitotischer Spindelformationen kommt, sondern die Zellteilung in der Metaphase blockiert. So erhält man zur Regel eine überlebende Zahl von Zellen, die sich gerade in Teilung befinden. Die Chromosomen liegen auf einer Kreisfläche regellos verteilt an. Kennzeichen für eine Colcemid-Mitose ist ferner, daß ihre Chromosomen nicht mehr wie in der Metaphase einer natürlichen Mitose lineare Strukturen mit häufigen Umschlingungen aufweisen, bei denen die genaue Lage der sog. Zentromeren schwer feststellbar ist, sondern vielmehr eine angenähert bilaterale Symmetrie. Sie kommt dadurch zustande, daß ihre homologen Hälften, die Chromatiden, auseinanderrücken und nur noch an einer ungeteilten Stelle, dem Zentromer, zusammenhängen. Durch diese klare Darstellungsmöglichkeit lassen sich Form und Zahl der Chromosomen jetzt eindeutiger erkennen als auf früheren Bildern.

Ihr erstes Ergebnis war der überraschende Nachweis von Tjio und Levan 1956 (319) - wenig später von Ford und Hamerton (90) bestätigt -, daß der Mensch nicht 46 sondern 46 Chromosomen hat, nämlich 22 Autosomenpaare und die beiden Geschlechtschromosomen XX oder XY. Diese Entdeckung brachte neue Bewegung in die zytogenetische Forschung: in den folgenden Jahren entstand eine ganze Reihe von Zentren der Chromosomenforschung, so neben den Laboratorien in Lund (Levan) und Harwell (Ford) u.a. in Edinburgh (Jacobs und Harnden), Paris (Lejeune), Uppsala (Lönn und Sanderson), London/Kanada (Barr und Barr), Philadelphia (Hungerford und Nowell), Madison (Patau) und Sapporo (Makino).

Es wurden drei Zellkulturverfahren zur Chromosomenanalyse ausgearbeitet:

- 1) F i b r o b l a s t e n kulturen (mit kleinen Hautstücken (29, 97, 125, 320, 322), Fascia lata (180) oder anderen operativ oder autoptisch gewonnenen Geweben als Ausgangsmaterial).
- 2) K n o c h e n m a r k s kulturen (63, 88, 91, 97, 147, 323)
- 3) L e u k o z y t e n kulturen (Venenblut) (116, 75, 141, 169, 213, 235).

Inzwischen sind die Befunde von Tjio und Levan hinsichtlich der normalen Chromosomenzahl des Menschen - bis auf eine Ausnahme (Kodani 1957, 1958

(164, 165) - immer bestätigt worden (23, 38, 59, 91, 160, 194, 320, 321, 322). Vor allem haben Makino und Mitarb. 1962 (194) durch ihre sehr sorgfältigen Untersuchungen an insgesamt 135 normalen Embryonen und Föten sowie an Keimrüsengewebe zweier normaler erwachsener Männer - im Gegensatz zu Kodani - sicherstellen können, daß ein Unterschied zwischen europäischer und mongolider Rasse, die Chromosomenzahl betreffend, nicht besteht. Die japanischen Zytologen haben an diesem Untersuchungsgut die beachtliche Zahl von insgesamt 6596 Zellen analysieren können, von denen 96,18% eine normale Chromosomengarnitur mit 46 Chromosomen aufwiesen, wobei sich die Zellen lediglich durch die Gonosomen (XX oder XY) unterschieden. Damit dürfte die Diskussion um die normale Chromosomenzahl des Menschen ihren Abschluß gefunden haben.

Die beschriebenen Fortschritte der Chromosomendiagnostik führten 1959 zur Aufdeckung einer Reihe von Chromosomenanomalien, denen in den Jahren darauf eine ganze Serie weiterer überraschender Befunde folgte. Wir können numerische und strukturelle Chromosomenabweichungen unterscheiden.

Veränderungen der normalen diploiden Chromosomenzahl können Autosomen und Hetero -(Gono-)somen betreffen. Beim Fehlen eines Chromosoms sprechen wir von Monosomie, bei einem überzähligen Chromosom von Trisomie. Der Begriff Polyploidie meint das Dreifache oder Mehrfache des haploiden Chromosomensatzes (z.B. Triploidie, Tetraploidie).

An strukturellen Aberrationen sind zu nennen: Deletion, Duplikation, Inversion und Translokation.

Die Erkennung und Klassifikation der Chromosomen geht von ihrer relativen Länge und der Lage des Zentromers aus. Bis 1960 ging jedes Laboratorium bei der Benennung der Chromosomen nach einem eigenen System vor. Heute richtet man sich allgemein nach einer internationalen Übereinkunft, dem sog. Denver System, wonach die Autosomenpaare mit den arabischen Ziffern 1 - 22 und die Geschlechtschromosomen mit den traditionellen Buchstaben X und Y belegt werden. Streng genommen ist eine einwand-

freie Zusammenstellung der einzelnen Chromosomenpaare heute noch nicht möglich. Es lassen sich aber sieben verschiedene Chromosomengruppen sicher abgrenzen, die nach einem Vorschlag von Patau (1951, 253) mit Buchstaben (A-G) bezeichnet werden.

Als wichtigste autosomale Aberration wurde beim Mongolismus (besser: Mongoloidismus oder Down-Syndrom) die Trisomie 21 entdeckt (Lejeune, Turpin und Gautier 1959 (181), auf die wir, wie auch auf die anderen (vergleichsweise seltenen) autosomalen Aberrationen hier nicht näher eingehen wollen.

Im selben Jahre wurde als erste gonosomale Aberration das Ullrich-Turner-Syndrom, die sog. Gonadendysgenesie, zytogenetisch als Monosomie des X-Chromosoms (XO) aufgeklärt (92, 96, 322). Auch bei diesem Krankheitsbild, das überaus variabel ist, bedeutet gleicher Phänotypus noch nicht gleicher Genotypus. Eine definitive Einordnung eines Falles ist im allgemeinen erst nach Prüfung von Kerngeschlecht und Chromosomen möglich.

Für das K.S. hat sich gleichfalls die Vermutung bestätigt, daß ihm eine Aberration der Geschlechtschromosomen zugrunde liegt: die Gonosomenanalyse ergibt im typischen Falle 47 Chromosomen mit der Geschlechtschromosomenformel XXY, die zuerst von Jacobs und Strong 1959 (147) mitgeteilt wurde.

Wir wissen heute, daß diese Chromosomenanomalie häufiger als früher angenommen vorkommt. Mit Hilfe der sog. Kerngeschlechtsbestimmung war es erstmals möglich, sich ein ungefähres Bild über die Häufigkeit des K.S. zu machen. Heute liegen bereits größere Testserien vor. Bei einem Teil der dabei entdeckten abnormen Fällen konnte auch die Chromosomenkonstitution mitgeteilt werden.

Moore 1959 (214), Bergemann 1961 (27) und Maclean und Mitarb. 1961, 1964 (192, 52) ermittelten bei Reihenuntersuchungen von neugeborenen Knaben fast gleiche Häufigkeitswerte, so daß die drei Serien zusammengefaßt werden können: sie ergaben bei insgesamt 14526 Geburten in

2,06 promille ein chromatin-positives Kerngeschlecht.

In vier Serien wurden auch größere Gruppen von Schwachsinnigen untersucht (Mosier et al. 1960 (222), Barr et al. 1960 (20), Ferguson-Smith 1962 (81), Maclean et al. 1962 (193), denn man hatte festgestellt, daß das K.S. häufig mit geringer Intelligenz oder auch Deblilität einhergeht. Auch die Ergebnisse dieser Untersuchungen decken sich weitgehend: zusammengefaßt ergab sich ein Häufigkeitswert von 9,71 promille, d.h. 61 chromatin-positive Männer bei insgesamt 6281 untersuchten.

Untersuchungen an Schulen für lernbehinderte Kinder (Prader et al. 1958 (266), Ferguson-Smith 1959 (80), Israelsohn und Taylor 1961 (143), Chapelle und Hortling 1960 (56) ergaben sehr unterschiedliche Werte, weil die Ausleseverfahren für diese Schulen offenbar in den einzelnen Ländern unterschiedlich sind.

Naturgemäß sind auch die Angaben über die Häufigkeit des K.S. bei subfertilen Männern nicht einheitlich: Nach Ferguson-Smith und Mitarb. (86) kann man mit einer Häufigkeit von etwa 3% rechnen. Berücksichtigt man nur Fälle von schwerem männlichen Hypogonadismus, bei denen eine Aspermie oder zumindest eine schwere Oligospermie ($< 1 \times 10^6$ Spermien pro ml Samenflüssigkeit) vorliegt, schwanken die Angaben zwischen 10 und 20% (86, 122, 148, 185, 234, 246, 247).

Die Häufigkeit dieses Syndroms rechtfertigt nicht nur das große wissenschaftliche Interesse, das diesen Fällen heute entgegengebracht wird. Auch der Kliniker hat sich, besonders in der Fertilitätssprechstunde, in zunehmendem Maße mit ihm zu befassen.

B

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Es wird über fünf ausgewählte Patienten berichtet, bei denen Chromosomenanalysen durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich um Männer im Alter von 21 bis 32 Jahren, die als gemeinsame Merkmale eine doppelseitige Hodenhypoplasie mit Azoospermie oder Oligospermie aufwiesen. Vier Patienten kamen wegen dieser Störung selbst, meist auf Veranlassung dritter, zur Untersuchung. Drei von ihnen waren seit Jahren kinderlos verheiratet, einer suchte wegen fehlender Libido und wegen beruflicher Schwierigkeiten um einen Rat. Bei vier weiteren Patienten wurde während eines stationären Klinikaufenthaltes aus anderer Ursache ein Hypogonadismus (als Nebenbefund) registriert. Einer dieser Patienten wünschte die operative Beseitigung einer ausgeprägten beiderseitigen Gynäkomastie.

In Folgenden werden zunächst (I.) die von uns geübten Untersuchungstechniken beschrieben. Sodann (II.) sollen die klinischen und zytologisch-zytogenetischen Ergebnisse unserer Untersuchungen aufgeführt und in Tabellen zusammengefaßt und erläutert werden.

I. Untersuchungsmethoden

(1) Kerngeschlechtsbestimmung

Wir bevorzugen im allgemeinen zum Nachweis des Geschlechtsschromatins den Mundschleimhautabstrich wegen seiner relativ einfachen Handhabung. Man kann sich ohne weiteres mit einer einfachen Kresylechtviolett-färbung begnügen (217).

Im einzelnen gehen wir wie folgt vor: Wir schaben mit einem geschliffenen Objektträger von der Mundschleimhaut Mucosazellen und möglichst wenig Speichel ab. Das so gewonnene Material wird rasch auf einen zuvor reichlich mit Ethylglycerin überzogenen Objektträger aufgestrichen und der Objektträger sofort - der Ausstrich darf nicht antrocknen - für etwa 1/2 Stunde (20 Min. bis 24 Std.) in eine Fixationsflüssigkeit aus gleichen Teilen Alkohol 95 % und Äther gebracht. Zur Färbung wird das Präparat über eine absteigende Alkoholreihe (80, 70, 60, 50%, jedesmal nur kurz, aber gut schwenken) in Aqua dest. (ebenso), sodann in eine 1%ige Kresylechtviolett-

L ö s u n g (5 Min.) gebracht. Danach läßt man die Farblösung in 95 % -
igem A l k o h o l abfluten und stellt das Präparat für ca. 5 Min.
in frischen 95%igen Alkohol, schließlich weitere 5 Min. in a b s .
A l k o h o l .

Im allgemeinen erzielt man auf diese Weise nach einiger Übung gute
Präparate, deren Auszählung (100 Zellen mit dem Ölimmersionsobjektiv)
rasch und zuverlässig gelingt. Es sei allerdings darauf hingewiesen, daß man
nicht immer gleich auf Anhieb einwandfrei verwertbare Präparate er-
kommt: Zuweilen ist in Mundschleimhautabstrichen der Anteil pyknotischer
Kerne, die unbedrücksichtigt bleiben müssen, sehr hoch. Hin und wieder
stören Bakterien; die Gefahr, sie als Geschlechtschromatin zu er-
kennen, ist nicht allzu groß, wenn man genügend mit der Mikrometer-
schraube spielt. In der Regel sollte man auf (nicht empfehlenswerte)
Hilfsmittel wie Penicillinlutschtabletten verzichten können.

Der prozentuale Anteil chromatin-positiver Zellen wechselt mit der
Art des untersuchten Gewebes (13) und hängt natürlich auch von der
angewandten Technik ab. Die angegebenen Prozentzahlen liegen beim
Mundepitheltest im allgemeinen relativ niedrig, insbesondere dann,
wenn nur randständige, charakteristisch plankonvexe Epithelkörper-
chen berücksichtigt werden. An den Schleimhautepithelien ist das
Geschlechtschromatin oft gegen die Kernmembran abgeflacht, deshalb
weniger deutlich als an histologischen Schnitten (13). Bei einer
eigenen Testserie mit der beschriebenen Methode fand sich bei den
verschiedenen Individuen im Mittel in 28,7% eine randständige Chromatin-
masse.

Hämatoxylin-Eosin-Schnitte der Hodenbiopsien ziehen wir mit zur
Kerngeschlechtsbestimmung heran. Im Gegensatz zu den Sertoli-Zellen
sind die Leydigischen Zwischenzellen meist besonders gut zum Nachweis
des Geschlechtschromatins geeignet.

Bei einem Teil der Fälle haben wir auch Blutaussstriche ausgewertet.
Der diagnostische Aussagegehalt der Blutstriche kommt aus dem Geschlechts-
chromatins der Weißkörper bei normalgeformten Individuen
gleich. Ungeklärt ist die Ursache der oft starken Zahlenabweichungen

der Trommelschlägel beim K.S. (s. o.).

- (1) Durchsetzen und Anstellung und Chlamydienkultur
- (2) Technik der Blutkultur und der Inkubation (11, 7) ^x

Die im Folgenden beschriebenen Arbeitsgänge werden für den Versuch der Inkubation im Brutschrank unter sterilen Bedingungen vorgenommen werden.

Mit einer heparinisierten Einmalspritze werden bis 10ml Venenblut entnommen. Damit sich das Blut mit dem Liqueminzusatz gut vermischt und ungerinnbar wird, schwenkt man die Spritze zweckmäßig kurz hin und her, bevor sie, mit einer abgedichteten Kanüle verschlossen, für ca. 2 Stunden senkrecht aufgestellt wird. In dieser Zeit sedimentieren die Erythrozyten, so daß etwa 4-5 ml leukozytenhaltigen Plasmas überstehen.

Diese Methode ist einmal relativ ergiebig und hat zum anderen den Vorteil, daß man z.B. bei Familienuntersuchungen nicht darauf angewiesen ist, daß alle Familienglieder in die Klinik kommen. Blutentnahme kann auch außerhalb der Klinik vorgenommen und die Weiterverarbeitung um einige Stunden hinausgeschoben werden.

Sodann wird eine runde Schale (am besten Einmal-)Kantarellschale, über die man das überstehende Plasma in die Zuchtflasche (Erlenmeyer- oder Reagenzglas) schüttet, jeweils ca. 10 ml der flüssigkeit wird die dreifache Menge Tissue Culture Medium (TCM) 199 (synthetisches Nährmedium nach Morgan, Morton und Parker 1950 (219) mit Phenolrot hinzugesetzt. Als weiterer Zusatz ist zur Mitosestimulation das aus amerikanischen Lehnensorten hergestellte Phytohemagglutinin (Difco) notwendig. Man verwendet nur die Mucoid-Fraktion (M) und zwar jeweils 7-10 Tropfen. Antibiotika werden nicht zugesetzt. Die Gefäße werden mit sterilen Gummistopfen luftdicht verschlossen und zur Inkubation in einen Brutschrank bei 37 C gebracht.

Für methodische Ratschläge bin ich Herrn Dr. med. Horst Naugle (Univ. Frauenklinik Frankfurt/M.) zu Dank verpflichtet.

Während dieser Zeit müssen die Kulturen beobachtet werden: bei Umschlag ins saure Milieu (Gelbverfärbung der Flüssigkeit) muß man u.U. innerhalb des Brutschranks - nach wie vor unter sterilen Kautelen - den Stopfen kurzfristig lösen, um so den P_H durch Verringerung des CO_2 -Gehalts zu regulieren. Die Pufferkapazität der Lösung ist allerdings stärker nach der sauren als nach der alkalischen Seite ausgeprägt, so daß man oft ohne diese Maßnahme auskommt. Bei geringer Zellvermehrung (kein Film von Zellen auf dem Flaschenboden, keine Farbänderung des Indikators) wird länger als 72 Std. inkubiert.

2-3 Stunden vor der weiteren Verarbeitung und Präparatenerstellung wird den Kulturen *Colcemid* Ciba zugesetzt, von einer 1:20 Verdünnung mit TCM 199 1 Tropfen.

Nach Herausnahme der Kulturen aus dem Brutschrank und kurzem Aufschütteln schließen sich die folgenden Schritte an: Zentrifugieren bei 600-800 U/Min. 5 Minuten lang und Abpipettieren b auf etwa 0,5ml Flüssigkeit.

Aufquellen der Zellen während 6-8 Minuten in hypotonischer Lösung (0,8-1% Na-Citratlösung), die nach fünfminütigem Zentrifugieren bei 400-600 U/Min. vollkommen abpipettiert wird.

Fixieren durch Zusatz von Eisessig-Methylalkohol 1:3 (Zugabe zunächst tropfenweise bei schräg gehaltenem Zentrifugenröhrchen, ca. 30 Min. lang bei ein- bis zweimaligem Wechsel der Fixationsflüssigkeit.

Vor dem Aufpipettieren werden 2-3 Tropfen auf einen eisgekühlten, mit einem feinen Sieb versehenen Objektträger gegeben. Durch rasches Lufttrocknen (kurz durch die Flamme ziehen und blasen!) erreicht man eine flache Ausbreitung

Färbung der Präparate:

May-Grünwald	2 Min.
Aqua dest.	spülen
Giemsa	15 Min.
Aceton	2 Min.
Aceton	2 Min.
Xylol-Aceton	2 Min.
Xylol	2 Min.
Einbetten in Kanadabalsam	

(b) Technik der Auswertung

Zunächst wird das Präparat mit der mittleren Vergrößerung durchgemastert und geprüft, ob sich genügend Mitosefiguren finden. Nur offensichtlich nicht geschädigte Zellen, deren Chromosomen gut ausgebreitet sind, dürfen berücksichtigt werden. Das Aufsuchen der Mitosen erfolgt also jeweils mit der mittleren Vergrößerung, die Beurteilung und Auszählung wird mit dem Ölimmersionsobjektiv vorgenommen.

Vor der eigentlichen Analyse werden möglichst viele Metaphasen *a u s - g e z ä h l t* . Aber schon während dieser Zählarbeit, die immer subjektiv bei mikroskopischer Beobachtung geschieht, kann man sich eine erste Orientierung über die Zusammensetzung der Metaphasen verschaffen. Insbesondere lassen sich die kleinen akrozentrischen Chromosomen der Gruppe G (s.u.) leicht auszählen: mit der Identifizierung des Y-Chromosoms ist das Geschlecht des Trägers ermittelt. Das Zählen wird erleichtert, wenn man die Zellfläche durch gedachte Linien in Sektoren aufteilt, die man getrennt auszählt.

Zur *A n a l y s e* werden besonders gut ausgebreitete Mitosen photographiert, aus den vergrößerten Mikrophotographien die Chromosomen herausgeschnitten und nach den oben bereits angedeuteten Gesichtspunkten paarweise zum sog. *K a r y o t y p* der Zelle angeordnet (Abb.1g). Dies geschieht jeweils im Vergleich mit dem mikroskopischen Bild, das mit Hilfe der Kreuztischteilung und Noniusablesung, je nach Bedarf, aufgefunden und eingestellt werden kann.

Bezüglich ihrer Länge können drei Hauptkategorien von Chromosomen unterschieden werden: große (Gruppen A + B), mittelgroße (Gruppe C) und kleine (Gruppen D - G). Innerhalb dieser Kategorien ist neben der Längenvariation die unterschiedliche Lage des Zentromers ein weiteres Kriterium für die Differenzierung. Wir unterscheiden drei Zentromer-Positionen und sprechen von medi o z e n t r i s c h e n Chromosomen, wenn das Zentromer median oder fast median liegt, von a k r o z e n t r i s c h e n bei terminaler Lage und schließlich von s u b m e d i o z e n t r i s c h e n oder s u b t e r m i n a l e n Chromosomen, wenn das Zentromer eine Position zwischen diesen Extremen innehat. Bei gleichen Längen wird das Chromosom mit dem mehr median gelegenen Zentromer vorangestellt.

An den kurzen Armen aller akrozentrischen Autosomen können sog. "sekundäre Konstriktionen" beobachtet werden (83, 242); dadurch erscheint der endständige heterochromatische Rest der kurzen Chromosomenarme als S a t e l l i t. Solche Strukturen finden sich jedoch nicht an allen 10 akrozentrischen Autosomen gleichzeitig. Ohno et al. (242) fanden im Höchstfalle 6 in einer Zelle.

Der Ort der sekundären Konstriktion wird auch als SAT-Zone (s i t e a c i d o t h y m o n u c l e i n i c o) bezeichnet. Sie soll dem Material entsprechen, das in der Interphase der Kerne zum Aufbau des Nucleolus dient.

Bedeutung scheint dem Phänomen der "satellite-association" zuzukommen (25): Die Chromosomen haften mit ihren Satelliten aneinander, nicht nur Chromosomen desselben Paares, sondern auch die verschiedener Paare. Das Phänomen beruht, so nimmt man an (242), auf einer beschleunigten, durch die Fusions-tendenz der Nucleolus-satelliten bedingten Klammerung der SAT-Zonen. Translokationen und Chromosomenbrüche sind häufige Folge.

Im folgenden werden die drei charakteristischen Differenzierungsmerkmale innerhalb der einzelnen Gruppen trotz der drei oben beschriebenen Kriterien kurz skizziert:

Gruppe	Paar-Nummer	Merkmale
A	1-3	Größte Chromosomen, durch Position des Zentromers einwandfrei als Paare bestimmbar;
	1	mediozentrisch,
	2	submediozentrisch,
	3	mediozentrisch.
B	4-5	Submediozentrische Chromosomen von annähernd gleicher Länge wie Nr.3, Differenzierung untereinander nicht möglich, nur als Gruppe bestimmbar.
C	6-12	Gruppe von 14 submediozentrischen Chromosomen, nicht einwandfrei als Paare bestimmbar; abzugrenzen nur die größten und kleinsten der Gruppen.
X-Chromosom		Von den vorigen morphologisch nicht zu trennen; wird im allgemeinen unter die großen der Gruppe eingereiht. Autoradiographische Untersuchungen scheinen für eine gewisse Variabilität hinsichtlich seiner Größe zu sprechen. Seine Erkennung ist praktisch nur mit Hilfe weiterer Kriterien wie vor allem der Sexchromatinbestimmung möglich (Zahl der X-Chromosomen = höchste Zahl der Sexchromatinkörper + 1).
D	13-15	Akrozentrische Chromosomen, untereinander nicht exakt zu ordnen. An ihren kurzen Armen können "sekundäre Konstriktionen" und Satelliten beobachtet werden, aber gewöhnlich nicht an allen gleichzeitig.
E	16-18	Paar Nr. 16 als Einheit identifizierbar, annähernd so groß wie die kleinsten der Gruppe D, mediozentrisch. Nr. 17 und 18: subterminale bzw. submediozentrische Chromosomen, nicht immer eindeutig voneinander zu trennen.

Gruppe	Paar-Nummer	Merkmale
F	19-20	Kleine mediozentrische Chromosomen, als Gruppe leicht abzugrenzen, untereinander sehr ähnlich.
G	21-22	Akrozentrische, v-förmige Chromosomen, die Satelliten tragen können; kaum voneinander zu unterscheiden.
Y-Chromosom		Akrozentrisches Chromosom, das den vorigen ähnelt, jedoch offenbar von sehr variabler Größe; immer ohne Satellit.

II. Kasuistik

1. Patient R.A.,

geb. 6.8.1935 (Krankenblatt-Nr. 623/62)

Beruf: meist als Hilfsarbeiter beschäftigt.

Vorgeschichte: Vater war prakt. Arzt, im Kriege (als Stabsarzt) vermisst. Mutter 52 Jahre alt, gesund, als Gemeindefürsorgerin tätig. Zwei jüngere, gesunde Schwestern, von denen die eine Goldschmiedin ist, während die andere Medizin studiert.

Patient selbst nie ernstlich krank gewesen. Bemerkte bei sich eine verzögerte Pubertätsentwicklung, Stimmbruch mit 16 Jahren. Geschlechtstrieb fehlt. Sei schon als Junge wegen seiner Körpergröße und seiner Schwerfälligkeit gehänselt worden. Auch heute empfinde er sich in Gesellschaft als unmöglich.

In der Volksschule dreimal sitzengelassen; aus der 7. Klasse abgegangen. Unter zahlreichen Fortbildungsversuchen (Fernlehrgänge, Umschulung, Lehrentwässerung) ist es ihm nie gelungen, die Erlangung einer Ausbildung irgend eine Ausbildung abschließen könne.

Stationäre Aufnahme am 7.5.1962.

U n d : Körpergröße: 180 cm, Körpergewicht: 78 kg, Spannweite 170 cm, Sympphysenhöhe 100 cm. Fast völlig fehlende Bartbehaarung, mädchenhaft weiche Gesichtszüge, Achselbehaarung spärlich. Keine Behaarung auf der Brust. Stärkliche Schambehaarung vom weiblichen Typ. Penis und

deutlich tastbar. Prostata mandelgroß, von normaler Konsistenz.

An den inneren Organen kein wesentlicher pathologischer Befund.
RR 125/75 mmHg.

Röntgenologisch beginnende Spondylose an zahlreichen Wirbelkörpern
hanten bei leichter Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule. Annähernd
normaler Kalkgehalt. Sella turcica normal.

Augenärztlich wurde eine Iridocyclitis beiderseits festgestellt
mit Glaskörpertrübungen bei Cataracta complicata beiderseits.
Augenloskop-Messungen (Prof. Dr. Graff, Univ. Augenklinik Frankfurt)
ergaben eine normale Farbtüchtigkeit.

Harngonadotropinausscheidung mit >8 MUE/24 h im Normbereich.
 <16

17-Ketosteroidausscheidung mit 10mg/24 h normal.

Radiojodtest: nach 2 h 32% J^{131} - Aufnahme (normal 10-30%)
nach 24 h 62% " (normal 40-65%)

Beurteilung: Gering erhöhter Hormonstoffwechsel der
Schilddrüse mit schneller Ausschüttung des Hormons.

Ejakulatuntersuchung: Menge 0,8 ccm, Azoospermie; Fructosewert:
492 mg%.

H o d e n b i o p s i e : Es findet sich eine fortgeschrittene Sklero-
hyalinose sämtlicher Tubuli; die Tubuli liegen unregelmäßig verteilt
und weisen unterschiedlich große, aber immer reduzierte Durchmesser auf.
Zum großen Teil sind die Lumina obliteriert; wo dies nicht der Fall ist,
findet sich meist nur eine Schicht von Sertoli-Zellen, ganz vereinzelt
erkennt man auch Elemente des Samenepithels. Daneben findet sich eine
exzessive Vermehrung der vorwiegend knotig gewucherten Leydigischen
Zwischenzellen.

Chromatinbefund: s. Tabelle 2.

Chromosomenanalyse (Blutzellkultur Nr. 34/63): s. Tabelle

D i a g n o s e : Klinefelter-Syndrom (47/XXY)

2. Patient W.G.,
geb.15.9.36 (Krankenblatt-Nr.558/59):
Beruf: Maurer.

Vorgeschichte: Vater 49 Jahre alt, sei magerleidend. Mutter 46 Jahre alt, gesund. Keine Geschwister.

Patient selbst als Kind Masern, Keuchhusten und Scharlach. 1956
Appendektomie. 1956 Commotio cerebri.

Normale Pubertätsentwicklung. Die Hoden seien jedoch klein geblieben.
Libido offenbar normal.

Schulbildung: Volksschule normal durchlaufen. Mittelmäßiger Schüler.

1954 Gonorrhoe, die ambulant mit Penicillin behandelt worden sei.
1958 Gonorrhoe mit Monarthrititis des rechten Kniegelenkes, stationär
in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt.

Am 30.4.1959 erfolgt die stationäre Aufnahme in die Universitäts-Hautklinik Frankfurt/M. wegen einer Monarthrititis gonorrhoica des linken Schultergelenks.

Befund: Körpergröße 172 cm, Körpergewicht 72 kg, normale Körperproportionen. Mäßige Gynäkomastie beiderseits. Normale Achsel- und Schambekleidung: Penis und Hodensack normal entwickelt, Hoden beiderseits knapp kirschgroß.

Das Os. uterum ext. urethrae ist mäßig entzündlich gerötet; auf Druck entleert sich etwas gelblich-eitriges Sekret (Leukozyten +++, Gonokokken ++). Leistenlymphknoten beiderseits nicht vergrößert, keine Druckschmerzhaftigkeit. Prostata gut kastanien groß, weich, linker Seitenlappen und Samenblase druckschmerzhaft.

Bei zwei Kontrollen keine Gonadotropinausscheidung im Harn nachweisbar.
17-Ketosteroide: mit 16,3 mg/24 h Normalwert. Die Ejakulatuntersuchung
ergab eine Aspermie.

H o d e n b i o p s i e : Im ganzen Präparat finden sich noch drei kleine Samenkanälchen, die ein enges Lumen mit Sertoli-Zellen aufweisen. Die übrigen Kanälchen sind obliteriert und hyalinisiert, zum größten Teil nur noch schattenhaft zu erkennen. Es finden sich vorwiegend herdförmig gewucherte, hyperplastische Leydig'sche Zwischenzellen mit chromatinreichen Kernen und dunkel gefärbten Plasmaleibern. Die Leydig-Zellen lassen eine einwandfreie Bestimmung des Geschlechtschromatins nicht zu.

Geschlechtschromatin: s. Tabelle 2.

Chromosomenanalysen (Kultur Nr.18/63, 19/63 und 20/63): s.Tabelle 2.

D i a g n o s e : Klinefelter-Syndrom (47/XXY)

Gonorrhoe mit Monarthrits gonorrhoeica des linken
Schultergelenks.

3. Patient B.J.,

geb.17.6.1941 (Krankenblatt-Nr.1104/63);

Beruf: Großhandelskaufmann.

Vorgeschichte: Vater im Krieg gefallen. Mutter 47-jährig, gesund.
Drei Geschwister ebenfalls gesund, zwei ältere sind verheiratet und haben Kinder.

Keine besonderen Kinderkrankheiten. 1950 in stationärer Behandlung wegen Kreislaufstörungen. 1960 Appendektomie. Seit 1960 mehrmals Semenscheidenentzündung am rechten Unterarm. Seit einem 3/4 Jahr oft Rückenschmerzen. Seit einem Jahr Schlafstörungen.

Pubertätseintritt mit 14 Jahren. Die Hoden seien klein geblieben. Seit 5-6 Jahren unregelmäßig Geschlechtsverkehr. Libido und Potenz seien nicht gestört, geringe Ejakulatmenge.

Schulbildung: Volksschule und Handelsschule.

Der Patient trägt sich mit dem Gedanken zu heiraten und hat aus diesem Grunde bereits 1962 einen Arzt aufgesucht, der ihn 3 Monate lang mit Spritzen und Tabletten (ohne Erfolg) behandelte.

Die im Juni 1963 in der Universitäts-Hautklinik Frankfurt durchgeführte Ejakulatuntersuchung ergab eine Aspermie. Am 1.7.1963 daraufhin stationäre Aufnahme zur Hodenbiopsie.

Befund: Körpergröße 173 cm, Körpergewicht 63 kg. Normale Körperproportionen bei asthenischem Habitus. Männlich tiefe Stimme, normaler Bartwuchs, fehlende Brustbehaarung, femininer Typ der Schambehaarung. Penis normal entwickelt. Kleines Skrotum, etwa bohnen große Hoden mit abgrenzbarem Nebenhoden, der rechte Hoden etwas größer als der linke. Prostata kastaniengroß, deutlich konsistenzvermindert. Samenblasen nicht palpabel.

Augenärztlicherseits wurde zunächst nach Untersuchung mit den Ishihara-Tafeln der Verdacht auf eine Rotgrünblindheit ausgesprochen, der sich jedoch durch Anomaloskop-Messungen nicht bestätigen ließ.

Die Thorax-Durchleuchtung ergab verkreidete Streuherde im linken Spitzengeschloß sowie etwas Hiluslymphknotenkaik links, sonst keinen pathologischen Herz- oder Lungenbefund. Röntgenaufnahmen des Skelettsystems ergaben überall eine normale Schattenintensität, als pathologischen Befund lediglich eine geringe linkskonvexe Haltungsskoliose der Brustwirbelsäule.

Hormonanalysen: Die Gonadotropinausscheidung im Harn war mit 52,6 MUE/24 h leicht erniedrigt (Modifizierte Methode nach Amburgey und Mitarb., I. Med. Univ. Klinik Frankfurt/M.). Die 24-h-Ausscheidung der 17-Ketosteroide und-Ketogene mit 7,3 bzw. 7,8 mg normal.

Im Ejakulat, dessen Menge mit 1,2 ccm vermindert war, fanden sich keine Spermien und auch keine anderen Zellen der Spermiogenese; mit 1 mg/l ein subnormaler Fruktosewert.

Hodenbiopsie: Es findet sich eine teils diffuse, teils fokale Atrophie der Hoden. Die Hoden sind vergrößert und zeigen eine deutliche Vermehrung der interstitiellen Zellen. Die Kanälchen sind teilweise verschluckt und zeigen eine ausgeprägte Sklerose. An einer Stelle

kennt man dicht beieinanderliegende Tuoulusschatten.

Chromatinbefund: s. Tabelle 2.

Chromosomenanalyse (Kultur-Nr. 5/63 und 6/63) : s. Tabelle 2.

D i a g n o s e : Klinefelter-Syndrom (47/XXY)

4. Patient W.M.,

geb. 11.7.1936 (Krankenblatt-Nr. 1370/63);

Beruf: Gelegenheitsarbeiter.

Vorgeschichte: Eltern unbekannt. Habe als Kleinkind eine Lungenentzündung durchgemacht. 1956 Appendektomie. Leide an Kreislaufstörungen. Seit dem 17. Lebensjahr Impotentia coeundi. Homophil.

Stationäre Aufnahme am 26.11.1963 wegen einer Lues I/II mit PA am Anus.

B e f u n d : Körpergröße 179 cm, Körpergewicht 74 kg, Spannweite 188 cm, Symphysenhöhe 91 cm. Penis und Skrotum normal. Testes etwa haselnußgroß. Achselbehaarung spärlich, Genitalbehaarung normal männlich ausgebildet, spärlicher Bartwuchs. Keine Gynäkomastie. Varikosis beider Unterschenkel.

Im Analbereich markstückgroße Ulzeration. Vergrößerte, indolente Leistenlymphknoten. Dunkelfeld: positiv; Seroreaktionen: VDRL +, Cit. +20, Mein. +, Card. +20, Pall. +5.

Hormonanalysen: Gonadotropine mit 52,8 bzw. 105,4 MUE leicht erhöht. 17-Ketosteroidausscheidung mit 17,4 mg/24 h normal.

Die Röntgenuntersuchung des Skelettsystems ergab eine vermehrte Kyphosierung der Brustwirbelsäule. Die Wirbelkörperabschlußplatten unregelmäßig konturiert (Zustand nach Scheuermannscher Erkrankung); besonders im Bereich der Lendenwirbelsäule fand sich als Zeichen einer mäßiggradigen Osteoporose eine etwas kalkarme Knochenstruktur. Weiter fand sich eine Spina bifida medialis des 1. Kreuzbeinbogens.

Die augenärztliche Untersuchung mit dem Goldmann-Feldtest ergab normale Farbentüchtigkeit.

Ejakulatuntersuchung: Aspermie; Fraktionierung des Ejakulats

H o d e n b i o p s i e : Das histologische Bild wird von einer exzessiven Hyperplasie der Leydig'schen Zwischenzellen bestimmt, die z.T. geradezu adenomartig gewuchert sind. Sie lassen sich gut voneinander abgrenzen und weisen unterschiedlich große Kerne auf. Stellenweise findet sich noch ein aufgelockertes interstitielles Bindegewebe. Ganz vereinzelt sieht man kümmerliche Tubuli mit engem Lumen und degenerativ verkleinerten Sertoli-Zellkörpern. An verschiedenen Stellen erkennt man auch Tubulusschatten.

Chromatinbefund: s. Tabelle 2.

Chromosomenanalyse (Kultur-Nr. 25/63 und 26/63): s. Tabelle 2.

D i a g n o s e : Klinefelter-Syndrom(47/XXY)

Lues I/II

5. Patient K.H.,

geb.19.4.1903 (Krankenblatt-Nr.1397/63);

Beruf: Landwirtschaftlicher Arbeiter (Rentner).

Vorgeschichte: Vater 56-jährig an nicht bekannter Krankheit gestorben, Mutter in hohem Alter an Herzschwäche. Von 12 Geschwistern, alle älter, leben noch 3 Schwestern. Seine 5 Brüder hätten eine "mädchenhafte Brust" gehabt.

Er selbst sei als Kind nie ernstlich erkrankt. 1933 mußte die Linse des rechten Auges nach einem Arsen-Unfall (Weinbau) entfernt werden. Es habe dann bald seinen Beruf nicht mehr ausüben können und sei invalidiert worden, habe immer mit Kreislaufstörungen zu tun gehabt. 1961 Lungeninfarkt und Rippenfellentzündung nach vorausgegangener Venenentzündung im rechten Bein und Ulcus cruris rechts. Leide seit Jahren an Rheuma.

Eine "richtige" Pubertät habe er nicht durchgemacht. Habe sich nie verliebt, nie verheiratet. Seit 1937 kinderlos verheiratet. Meint, ohne seine Frau sei er sich nie dem Leben hingeworfen. Fehlende Libido, keine Erektion. Er sei deswegen nie behandelt worden.

Schulbildung: Volksschule.

ationäre Aufnahme am 22.11.1963 wegen einer Stasendermatitis beider Unterschenkel.

Befund: Vorzeitig gealterter, unzufriedener, immer nörgelnder Patient von schwacher Intelligenz. Körpergröße 174 cm, Körpergewicht 76 kg, Spannweite 187 cm, Symphysenhöhe 88 cm. Ausgeprägter Rundrücken. Angedeutete Gynäkomastie beiderseits. Bartloses Gesicht, spärliche Scham-
behaarung. Penis und Skrotum unauffällig. Kleinbohnen große weiche Testes, beide Nebenhoden verkleinert, aber noch abgrenzbar. Prostata deutlich kleiner als normal, von weicher Konsistenz.

Intern fand sich kein wesentlicher pathologischer Befund.

Hormonanalysen: Gonadotropine mit 384 bzw. 768 MUE eindeutig erhöht. Die 17-Ketosteroide und 17-Ketogene wurden zweimal kontrolliert, deutlich verminderte Werte: 17-Ketosteroide: 5,3 bzw. 5,7 mg/24 h (normal 7-30 mg), 17-Ketogene: 4,9 bzw. 5,4 mg/24 h (normal 7-30 mg).

Röntgenologisch fand sich eine erhebliche Osteoporose des gesamten Knochensystems, besonders der Wirbelsäule. Daneben deutlich osteochondrotische Veränderungen der Brustwirbelsäule sowie eine ausgeprägte Spondylarthrose der Lendenwirbelsäule mit Schmorlschen Knötchen. Hüftgelenksveränderungen im Sinne einer Coxarthrose. Weiter fand sich kardiologisch ein gering linksverbreitertes Herz mit Aortenelongation und mäßiger Aortensklerose. Sonst kein auffälliger röntgenologisch-schwer Befund an den Thoraxorganen.

Ein Ejakulat konnte nicht gewonnen werden. Die Hodenbiopsie wurde vom Patienten abgelehnt.

Chromatinbefund: s. Tabelle 2.

Chromosomenanalyse (Kultur-Nr.28/63): s. Tabelle 2.

Diagnose: Klinefelter-Syndrom (47/XXY)

Stasendermatitis beider Unterschenkel

6. Patient S.R.,
geb. 24.7.1935 (ambulant untersucht Febr. 1965);
Beruf: Landwirt.

Vorgeschichte: Vater 63 Jahre alt, Mutter 61 Jahre alt, beide gesund.
Ein Bruder und zwei Schwestern sind verheiratet und haben Kinder.

Keine besonderen Kinderkrankheiten. Mit 12 Jahren Appendektomie.
1955 Tonsillektomie.

Sexualentwicklung: Pubertätseintritt (Stimmbruch) mit 15 Jahren. Sei in
der Schule immer der Größte gewesen. Rasiert sich 1-3 mal wöchentlich.
Libido anscheinend normal. Seit 6 Jahren kinderlos verheiratet.

Schulbildung: als mittelmäßiger Schüler die Volksschule und die landwirt-
schaftliche Berufsschule normal durchlaufen.

Sjunktatuntersuchung durch Dr. med. Seipp, Darmstadt, ergab eine Aspermie.
Überweisung an das Path.-Bakt. Institut der Städtischen Linken Darm-
stadt zur Kerngeschlechtsbestimmung und Chromosomenanalyse. Hodenbiop-
sie bisher abgelehnt.

Befund: Körpergröße 184 cm, Körpergewicht 191,5 kg. Wesentlich
normale Körperproportionen. Vermehrter Fettansatz an den Hüften.
Anzeichen Schambeugearung. Penis und Skrotum normal entwickelt. Hypopla-
sie der Hoden, besonders des linken.

Chromatinbefund: s. Tabelle 2.

Chromosomenanalyse (Kultur-Nr. 2/65): s. Tabelle 2.

Diagnose: Klinefelter-Syndrom (47 XXY)

7. Patient G.R.,
geb. 3.1.1928 (Krankenblatt-Nr. 616/62);
Beruf: Fernfahrer.

Vorgeschichte: Ein Kind, Vater unbekannt. Mutter mit 45 Jahren
an Magenkrebs gestorben. Keine Geschwister.

Als Kleinkind angeblich Molluscuscumans. Sonst nie ernstlich erkrankt. Normale Pubertätsentwicklung. Fasiert sich einmal wöchentlich. Potentia coeundi und Libido bis vor etwa einem Jahr anscheinend normal. In der letzten Zeit nachlassende Potenz. Seit etwa zwei Jahren zunehmende Gynäkomastie, deren operative Beseitigung er jetzt wünscht. Klagt über ziehende Schmerzen besonders in der linken Brust.

Schulbildung: Volksschule, einmal sitzengeblieben.

1961 wurde eine Lues latens seropositiva festgestellt und mit drei Penicillinkursen behandelt. Pat. behauptet, sich 1960 in Paris bei einer Farbigen infiziert zu haben. Am 25.5.1962 erfolgt die stationäre Aufnahme zu einer vierten antiluetischen Kur.

B e f u n d : Körpergröße 170 cm, Körpergewicht 73 kg, Spannweite 176 cm, Symphysenhöhe 86 cm. Ausgeprägte beiderseitige Gynäkomastie, links ein taubeneigroßer derber Knoten tastbar. Auffallend schlaffe, faltige Gesichtshaut, geringer Bartwuchs. Spärliche Achsel- und Schambearung, letztere vom weiblichen Typ. Penis normalgroß, Skrotumansatz straff. Beide Hoden nur etwa kirschgroß, deutlich konsistenzvermindert. Beide Nebenhoden als schmaler Strang tastbar. Prostata kastaniengroß, druckschmerzhaft.

Serologie bei der Aufnahme: VDRL +, Cit. +20, Mein. +++, Card. +10, Pall. +40. Nelsonstest: positiv (84% spezifische Immobilisation). Eine Lumbalpunktion wurde abgelehnt.

Harngonadotropinausscheidung nicht nachweisbar. 17-Ketosterone mit 16,1 mg/24 h im Normbereich.

Wiederholte Ejakulatuntersuchungen ergaben eine Aspermie bzw. Azospermie mit ganz vereinzelt Zellen der Spermiengeesse. Menge jeweils 1,1 ccm. Fructosewert 565 bzw. 588 mg%.

H o d e n b i o p s i e : Die Tubuli sind z.T. verkleinert, z.T. von normaler Größe. Die Tubuluswände sind fibrös verändert, das Epithel ist atrophisch, in den Tubuli findet sich lediglich ein Zellrest von Sertoli-Zellen. Das Zwischengewebe ist verdichtet, an anderen Stellen erscheint es normal. In manchen Tubuli beginnende Hyalinisierung.

Chromatinbefund: s. Tabelle 2.

Chromosomenanalyse (Kultur-Nr.8/63) s. Tabelle 2.

D i a g n o s e : "falsches" Klinefelter-Syndrom (46/XY)

8. Patient B.K.,

geb. 26.3.1936 (Krankenblatt-Nr.1185/63);

Beruf: Kaufm. Angestellter.

Vorgeschichte: Vater 61 Jahre alt, Mutter 52 Jahre alt, beide gesund, zwei Schwestern ebenfalls, beide haben Kinder. In der Familie keine besonderen Krankheiten.

Als Kind mit drei Jahren Diphtherie, mit vier Jahren Mumps (!). 1940 Appendektomie. Seit 1954 zeitweise Schwindelgefühl, Ohrensausen, Druckgefühl in Hals und Kopf.

Pat. ist seit sieben Jahren kinderlos verheiratet, seit fünf Jahren GV ohne Konzeptionsverhütung. Libido und Potentia coeundi normal. Wöchentlich zweimal GV, keine Beschwerden. Zweimalige Ejakulationsuntersuchung ergab eine Aspermie bei normalen Fructosewerten. Stationäre Aufnahme am 16.10.63 zur Hodenbiopsie.

B e f u n d : Körpergröße 176 cm, Körpergewicht 72 kg. Normale Körperproportionen. Männlich tiefe Stimme, Schambehaarung vom männlichen Typ. Penislänge 8 cm, Umfang 10 cm. Beide Hoden sind etwa olivengroß, von weichem Varizenkonvolut umgeben. Nebenhoden kaum abgrenzbar. Prostata kastaniengroß, weich, glatt, nicht druckschmerzhaft.

Bei einmaliger Bestimmung waren keine Gonadotropine im Harn nachweisbar. Die 24-h-Ausscheidung der 17-Ketesterioide und 17-Ketogene lag mit Werten von 9,1 und 6,2 mg an der unteren Grenze des Normbereichs.

H o d e n b i o p s i e : Sklero-hyalinisierung der Tubuli, z.T. bis zur Bildung sog. Anuluschattens; wenige Tubuli mit Spermio-genese bis zu Spermatozoen. Interstitiell z.T. normal, z.T. querenartige Wucherungen von Leydig-Zellen.

Chromatinbefund: s. Tabelle 2.

Chromosomenanalyse (Kultur-Nr.12/63) s. Tabelle 2.

D i a g n o s e : Idiopathische Tubulussklerose (46/XY)

Nr.	Geb. Dat.	Gr. cm	Gew. kg	Geschlechts- behaarung	Penis	Hoden	Ejakulat (+fructose)	Hoden- biop- sie	Gonado- trophine MUE/24h	17-Keto steroid mg/24h	Eum- choid	Gynäko- mastie	Orteo- percek
1	6.8. 1935	188	78	spärlich, vom weibl. Typ	norm.	klein- bohnengr.	Azoosper- mie, 492mg%	+	>8 <16	10	(+)	-	-
2	15.9. 1936	172	63	normal	norm.	kirschgr.	Aspermie	+	nicht nach- weib.	16,3	-	(+)	-
3	17.6. 1941	173	63	v. weibl. Typ	norm.	bohnengr.	Aspermie 199mg%	+	52,8	7,3	-	-	-
4	11.7. 1936	179	74	normal	norm.	haselnuß- groß	Aspermie 218mg%	+	52,8 bzw. 105,4	17,4	(+)	-	+
5	19.4. 1935	174	76	spärlich	norm.	klein- bohnengr.	ø	ø	384 bzw. 768	5,5 bzw. 5,7	+	(+)	++
6	24.7. 1935	184	101,5	normal	norm.	bohnengr.	Aspermie	ø	ø	ø	-	-	ø
7	3.11. 1928	170	73	spärlich, vom weibl. Typ	norm.	kirschgr.	Azoosper- mie, 565mg%	+	nicht nach- weib.	16,1	-	+	ø
8	15.11. 1936	175	72	normal	norm.	clivengr.	Aspermie	+	nicht nach- weib.	9,1	-	-	ø

TABELLE 1

Zusammenstellung der klinischen Befunde.

Anzahl	Chromosomenzahl			Zahl der Mitosen		Karyotyp	Chromosomen		Drumsticks
	45	46	47	ausgezählt	analysiert		Manschleimhaut	Leydig-Zellen	
1	-	1	-	100	12	47/XXY	100/42	100/49	∅
2	-	1	0	100	11	47/XXY	100/39	nicht bestimmt	6 : 600
3	0	3	100	100	12	47/XXY	100/26	100/51	∅
4	0	1	57	100	8	47/XXY	100/23	100/40	∅
5	-	1	100	100	10	47/XXY	100/44	∅	7 : 500
6	1	1	100	100	3	47, XE	100/31	∅	14 : 500
7	-	107	1	100	8	46/XY	100/0	100/0	∅
8	1	1	1	100	5	46/XY	100/0	100/0	∅

TABELLE 2

Ergebnisse der Karyotypenanalyse von 100 Zellen der Leydig-Zellen, die in der Leydig-Zellen-Gruppe

III. Erläuterung der Befunde und Tabellen

Bei den beschriebenen acht Fällen mit Klinefelter-Symptomatik handelt es sich bei sechs Patienten um ein echtes K.S., bei den Patienten 7 und 8 um eine sog. idiopathische Tubulussklerose ("falsches" K.S.). Aufgrund der klinischen Befunde war eine Differenzierung nicht einwandfrei möglich, wie aus Tabelle 1 hervorgeht.

Zwei der Fälle (Patienten 3 und 7) sollen aufzeigen, daß man sich bei der Diagnose nicht auf das klinische Bild verlassen kann. Während wir bei Patient 7 (Abb. 5) aufgrund der hier am deutlichsten ausgeprägten Gynäkomastie zunächst vermutet hatten, es handle sich um ein echtes K.S., zeigt die Abb. 3a einen klinisch weitgehend unauffälligen Patienten, der sich überraschenderweise als chromatin-positiv herausstellte (Abb. 3c) mit dem Karyotyp 47/XXY (Abb. 3d). In Tabelle 3 sind noch einmal die obligaten und fakultativen Symptome des echten K.S. zusammengestellt.

Der Lebenslauf eines K-Patienten wird durch zwei entscheidende Phasen in der Entwicklung bestimmt (s. Tabelle 3): das Pubertätsalter und den frühzeitigen körperlichen Verfall, der meist am Ende des vierten Lebensjahrzehnts einsetzt (248). Das zu diesem Zeitpunkt eintretende Nachlassen der Leistungsfähigkeit und die stets zu beobachtende Osteoporose beruhen auf dem zunehmenden sekundären Androgenmangel. Die Patienten klagen über Herz-Kreislauf-Beschwerden und Rückenschmerzen. Das war bei dem von uns untersuchten 60-Jährigen (Nr. 5) seit Jahren der Fall. Dieser Patient war nie hormonell behandelt worden. Der Fall zeigt deutlich, daß eine frühzeitige Dauersubstitution mit Testosteron-Depotpräparaten dringend indiziert ist. Der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns ist individuell festzusetzen. Es soll jedenfalls nicht bis zum röntgenologischen Nachweis der Osteoporose abgewartet werden man bedenke, daß eine Verminderung der Schattenintensität der Wirbelkörper einen Calciumverlust von 30% voraussetzt (247).

Die rechtzeitige, d.h. im allgemeinen spätestens mit dem 30. Lebensjahr einsetzende Hormontherapie verhindert durch ihre anabole Wirkung die sonst sicher zu erwartende frühzeitige Osteoporose und stabilisiert die Potenz. An der Infertilität läßt sich natürlich nichts ändern, worauf die Patienten hingewiesen werden sollten. Auch ist keine Besse-

TABELLE 3

KLINISCHE SYMPTOMATIK DES KLINEFELTER-SYNDROMS

<u>OBLIGAT:</u>	Bilaterale Hodenhypoplasie Chromatin-positives Kerngeschlecht
<u>FAST OBLIGAT:</u>	Aspermie (Infertilität)
<u>FAKULTATIV:</u>	Verzögerte Pubertätsentwicklung Bilaterale Gynäkomastie Erhöhte Gonadotropin-Ausscheidung Eunuchoides Symptome Osteoporose (-->Androgen-Defizit) Geschlechtsbehaarung vom weiblichen Typ Spärliche oder fehlende Brust-, Achsel- und Bartbehaarung Schwache Intelligenz

zung der Intelligenz zu erwarten, da zwischen gestörter Hodenfunktion und intellektueller Minderbegabung kein ursächlicher Zusammenhang besteht (251).

Die Durchführung der Therapie wird oft auf Schwierigkeiten von seiten der Patienten stoßen, da sie nicht selten mangelndes Interesse ihrem Leiden gegenüber zeigen. Hinzu kommt, daß die Hormonbehandlung keine der Patienten sofort sichtbaren Erfolge zeitigt; ebensowenig tritt eine rasche Verbesserung bei zeitweiliger Unterbrechung der Therapie ein.

Die beschriebenen Hormonstörungserscheinungen treten auch bei chromatin-negativen Patienten des familiären Hyperparathyreoidismus auf, meist sogar schon zu einem noch früheren Zeitpunkt. Die Therapie hat bei diesen Fällen in der gleichen Weise zu erfolgen. Wenn ihre Abgrenzung von echten K-Patienten deshalb für diese praktischen Fragen der Therapie auch von untergeordneter Bedeutung ist, so spielt sie für die klinische Chromosomenforschung, besonders hinsichtlich der Ätiologie der Krankheitsbilder, dennoch eine nicht geringe Rolle. Die Frage, ob pathogenetische Beziehungen zwischen beiden bestehen, kann vorläufig noch nicht beantwortet werden.

Letztlich vermag erst die Chromosomenanalyse verbunden mit dem Geschlechtschromatinbefund die Diagnose des K.S. zu sichern. Die Ergebnisse der von uns durchgeführten Untersuchungen sind in Tabelle 2 im einzelnen aufgeführt.

Es handelt sich also bei den 6 chromatin-positiven Patienten (1-6) um das K.S. vom Grundtyp XXY.

C

ABSCHLIESSENDE ERÖRTERUNG

I. Varianten des Klinefelter-Syndroms

Die Chromosomenforschung hat neben dem Grundtyp (XXY) eine Reihe weiterer gonosomaler Aberrationen bei männlich ausgeprägtem Phänotyp (s. Tabelle 4), also XY-Polysomien, z.T. auch sog. Mosaik, d.h. Nebeneinander von Zellen mit verschiedener Chromosomenkonstitution in demselben Organismus, aufgedeckt, die alle mehr oder weniger enge Verwandtschaft zum Klinefelter-Typ haben. Es sind Varianten des echten K.S., die im allgemeinen ebenfalls haben die Symptome sekundäre Gonadendysgenese (Tubulusklerose und Leydig-Zell-Hyperplasie), damit Azospermie und Infertilität, weiblichen Behaarungstyp, oftmals durch eunuchoiden Hochwuchs und Schwachsinn charakterisiert sind. Durch das Hinzukommen weiterer überzähliger Gonosomen (Y oder (und) X) zum XXY-Typ scheinen die für den Klinefelter typischen körperlichen Merkmale kaum wesentlich verstärkt zu werden (16, 101). Jedenfalls gilt das für die XXYY- und XXXY-Varianten, die sich allerdings nach unseren bisherigen Kenntnissen möglicherweise durch höhere Grade von Schwachsinn auszeichnen. Es ist bemerkenswert, daß wir Entsprechendes auch bei weiblichem Phänotyp finden: die XXXX-Konstitution unterscheidet sich vom Syndrom der Triplo-X-Frauen lediglich durch stärker ausgeprägte Deilität. Kürzlich wurde auch ein Fall von XXXXX-Konstitution mitgeteilt (154).

Weitgehend eine Sonderstellung nimmt die XXXXY-Variante ein, die 1960 zum ersten Mal von Fraccaro und Mitarb. (94, 95) beschrieben wurde. Hier liegt nicht nur eine weitere Gradsteigerung des Schwachsins (I.Q. um 30) vor und eine noch stärker ausgeprägte Rückbildung testikulärer Strukturen, es kommen multiple Mißbildungen und echte konstitutionelle Aportigkeiten hinzu, die den Phänotyp charakteristisch prägen (255). Im Vordergrund steht also bei diesem Syndrom die Trias Oligophrenie, Hypogonitalismus und Skelettmißbildungen (255).

Die Häufung der für diese Chromosomenanomalie charakteristischen Aportigkeiten veranlaßt Fraser 1961, ein eigenes XXXXY-Syndrom zu diskutieren.

In diesem Zusammenhang ist noch einmal zu betonen, daß die Identifizierung von normal vorkommenden und pathologischen X-Chromosomen

nicht ohne weiteres möglich ist. Sie sind - wie bereits erläutert - den mittelgroßen Autosomen der Gruppe C (6-12) zuzuordnen und neben sich von diesen nicht genügend ab. Durch den Sexchromatinbefund an den Ruhekernen ist uns ein weiteres Kriterium zur Erkennung solcher überzähligen X-Chromosomen gegeben, so daß das Sexchromatin keineswegs seine Bedeutung in der Diagnostik verloren hat. Die Beziehung zwischen der Zahl der Geschlechtschromatin-Körperchen und der Zahl der X-Chromosomen geht aus der folgenden Abbildung hervor; die Zahl der Geschlechtschromatin-Körperchen + 1 ergibt die Zahl der X-Chromosomen.

GESCHLECHTS - CHROMOSOMEN		GESCHLECHTS - CHROMOSOMEN
PHÄNOTYP ♂	RUHEKERNE	PHÄNOTYP ♀
XY	 CHROMATIN - NEGATIV	XO
XXY	 CHROMATIN - POSITIV	XX
XXXY	 zweifach CHROMATIN - POSITIV	XXX
XXXXY	 dreifach CHROMATIN - POSITIV	XXXX

Schematische Darstellung der Abhängigkeit des
Chromatinbefundes von der Zahl der X-Chromosomen.

TABELLE 4

Zusammenstellung bisher beschriebener Klinefelter-Varianten:

XXXY	Ferguson-Smith et al. 1960 (85) 2 Fälle Barr u. Carr 1960 (16) 2 Fälle (=Carr et al. 1961 (54) Maclean et al. 1962 (193) 4 Fälle (=Court-Brown et al. 1964 (62) Fuller et al. 1962 (104)
XXY/XXXY	Crawford 1961 (64)
XY/XXXY	Barr et al. 1962 (17)
{XO/XXXY	Warkany et al. 1963 (329)
XX/XXY/XXXY	Court-Brown et al. 1964 (62)
XXXXY	Fraccaro et al. 1960 (94,95) Fraser et al. 1961 (101) Miller et al. 1961 (210) (=Breg. zit. bei Day et al. 1963 (71) Barr et al. 1962 (18) 2 Fälle Fraccaro et al. 1962 (98) Pfeiffer 1962 (255) Turpin et al. 1962 (327) Atkins et al. 1963 (4) Atkins u. Conelly 1963 (5) Schade et al. 1963 (290) Day et al. 1963 (71) Thuline 1963 (318) Scherz u. Roeckel 1963 (291) Prader et al. 1964 (265) Kaijser 1964 (151)
	Lamy et al. 1963 (100)
	Court-Brown et al. 1964 (62)
XY/XXY/XXX/XXXXY	Davies 1963 (70)

XXYY	Muldal u.Ookey 1960 (223) (=Muldal et al. 1962 (224) Barr u.Carr 1960 (16) (=Carr et al. 1961 (53) Ellis et al. 1961 (76) Vague et al. 1961 (328) Maclean et al. 1962 (193) 2 Fälle (=Court-Brown et al. 1964 (62) No.11 u.15/61) Laurence et al. 1963 (178) Barr et al. 1964 (19) 3 Fälle Tabata et al. 1964 (314) Robinson et al. 1964 (280) Court-Brown et al. 1964 (62) No.151/61
XY/XXY/XXYY	Maclean et al. 1962 (193)
XXYY/XXY	Bergman et al. 1963 (28)
XXXXY	Bray et al. 1963 (43)
XX/XXY	Ford et al. 1959 (93) Crooke u. Hayward 1960 (65) Nowakowski et al. 1960 (233) Court-Brown et al. 1964 (62) 2 Fälle
XX (XX/XXY?)	Shah et al. 1961 (292) Court-Brown et al. 1964 (62) 2 Fälle
XY/XXY	Maclean et al. 1961 (192) 4 Fälle (=Court-Brown et al. 1964 (62) Harnden u.Jacobs 1961 (128) Baikie et al. 1961 (9) (=Court-Brown et al. 1964 (62) Tough et al. 1961 (326) (=Court-Brown et al. 1964 (62) Maclean et al. 1962 (193) 2 Fälle (=Court-Brown et al. 1964 (62) Klotz et al. 1962 (162) Lubs 1962 (190) Wright 1963 (339) Court-Brown et al. 1964 (62)

XX	Chapelle et al. 1964 (58)
(XO/XXY	Miles et al. 1962 (205)
XO/XY/XXY	Maclean et al. 1962 (193)
	(=Court-Brown et al. 1964 (62)

II. Ursprung des Geschlechtschromatins

Die neuen Befunde der Chromosomenpaare, die haben uns in der Deutung des Geschlechtschromatins wesentlich weiter gebracht; sie stellten endgültig klar, daß wir nicht in jedem Falle berechtigt sind, Kerngeschlecht und chromosomales Geschlecht einfach gleichzusetzen. Wir können zwar - und darin liegt ihr eigentlicher Wert - aus dem Ausfall der Kerngeschlechtsbestimmung auf die Zahl der vorhandenen X-Chromosomen schließen; der Kerngeschlechtsbefund gibt uns aber keinen Aufschluß über Vorhandensein, Fehlen oder Überzahl des Y-Chromosoms.

Am letzten geklärt garten kann die Herkunft des Geschlechtschromatins bis heute nicht. Als sicher wird sein chromosomaler Ursprung angenommen, seine farberischen Eigenschaften legen diese Vermutung nahe; allerdings kann auch eine andere Meinung vertreten werden (Serr, 1958, 1959). Serr und Serr (1958 (22)) nannten die Geschlechtschromatine als erste Untersuchter eine ausgeprägte Struktur des Geschlechtschromatins an und schlossen daraus auf seine Entstehung aus den positiv-heteropyknotischen Anteilen zweier X-Chromosomen. Ihre Befunde konnten durch die Arbeiten verschiedener Untersucher über die genaue Struktur des Geschlechtschromatins bestätigt werden (Reitalu 1957 (276), Reitalu 1958 (277), Klinger 1957 (157), Klinger 1958 (158, 159), Serr et al. 1958 (296), Fraccaro und Linasten 1959 (89) u.a.).

Danach stellt sich das Geschlechtschromatin ursprünglich als zwei nahe beieinander liegende Stäbchen oder kugelige Körper dar; es ändert seine Form erst durch den Kontakt mit anderen Kernstrukturen, wird im allgemeinen plankonvex, wobei die eine Seite gegen die Kernmembran oder gegen den Nukleolus bei einigen Tieren abgeflacht ist.

Die XX-Geschlechtschromatin-Hypothese schien auch vereinbar mit der Vermutung, daß, nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Tieren vie-

ler Gattungen, das homogametische Geschlecht sich als chromatin-positiv erwies. Daß jedoch ein deutliches Kernchromozentrum nicht nur beim homogametischen Geschlecht vorkommt, zeigten Untersuchungen an Insekten und 1959 auch am Haushuhn (Kosin und Ishizaki (173), bei dem das Geschlechtschromatin als Charakteristikum des weiblichen, damit heterogametischen (ZW, nicht ZO (131) Geschlechts gefunden wird, während das homogametische männliche Tier (ZZ) chromatin-negativ ist. Nach Untersuchungen von Ohno, Kaplan und Mitarb. 1960 (240), die bei Gallus domesticus den gleichen Chromatinbefund erheben konnten, stammt beim Hahn u n d beim Huhn ein Z-Chromosom vom Vätertier.

Ohno, Kaplan und Mitarb. 1959 (239) fanden, daß in den Follikelzellen des Ovars der Maus nur eines der beiden X-Chromosomen eine positive Heteropyknose zeigt. Entsprechend fielen ihre Untersuchungen an den Chromosomen der regenerierenden Leberzellen weiblicher und männlicher Ratten aus: während im Prophasekern männlicher Tiere alle Chromosomen isopyknotisch waren, unterschied sich bei den weiblichen Tieren ein Chromosom von den übrigen durch seine positive Heteropyknose, wobei dieses Chromosom eine U-Form annahm; es soll den Chromatinkörper bilden und durch seine Form dessen oft beschriebene zweigeteilte Struktur bedingen.

Barr revidierte 1961 angesichts dieser Befunde seine frühere Hypothese (13). Er neigt seitdem auch zu der Annahme, daß das Geschlechtschromatin durch ein einziges X-Chromosom gebildet werden kann, daß also im Interphasenkern weiblicher Individuen nur ein Anteil des XX-Paares durch positive Heteropyknose als Geschlechtschromatin sichtbar wird.

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang ein Fall, über den Grumbach, Morishima und Mitarb. wiederholt berichteten (119, 120, 121): Eine sorgfältig untersuchte Patientin mit Gonadendysgenesie, bei der die Autoren aufgrund zweier getrennt durchgeführter Fibroblasten- (Hautbiopsien) und einer Knochenmarkszellkultur nicht urhin konnten, eine XO-Konstitution anzunehmen, erwies sich als eindeutig chromatin-positiv. Verschiedene Autoren allerdings (160, 236) meldeten Zweifel an der richtigen Interpretation dieser Chromosomenbefunde an und stellten die Frage, ob bei diesem Fall nicht möglicherweise statt des zweiten X ein Autosom der Gruppe 6 - 12 (Denver Nomenklatur) fehle,

oder ob nicht eine Translokation angenommen werden müsse. Es wird in diesem Zusammenhang betont, daß Gonadendysgenese keineswegs in jedem Fall mit einer XO-Konstitution der Geschlechtschromosomen verknüpft sei.

Sollte es tatsächlich Fälle von XO-Gonadendysgenese mit positivem Chromatinbefund geben, dann wäre dies von weitreichender Bedeutung: Wir könnten überzählige Chromosomen, die sich der Größe und Morphologie nach in die Gruppe 6 - 12 einordnen lassen, nicht mehr ohne weiteres als zusätzliche X-Chromosomen klassifizieren, wie wir dies anhand mehrfach positiver Chromatinstreifen bisher tun. Der Fall stellte tatsächlich die einzigartige Ausnahme der beobachteten Regel dar, daß die höchste Zahl der vorhandenen Geschlechtschromatine plus 1 gleich ist der Anzahl der vorhandenen X-Chromosomen. Die Methode der Kerngeschlechtsbestimmung verlore entschieden an Bedeutung, die ihr vor allem bei der Aufklärung primärer (gonosomaler) Geschlechtsanomalien zugesprochen wird, sollte ihr auf diese Weise das Fundament entzogen werden (Man müßte möglicherweise auch eine größere Häufigkeit als bisher - bei Reihenuntersuchungen mit dem Sexchromatin-Suchtest festgestellt - für die XO-Gonadendysgenese annehmen.)

Die Möglichkeit eines bei Grumbachs Patientin vorliegenden Geschlechtschromosomenmosaiks (vielleicht eines XO/XX) mußte von vornherein erwogen und ausgeschlossen werden. Wie schwierig dies sein kann, erhellte besonders eindrücklich aus der weiteren Abklärung dieses Falles, weshalb wir noch weiter auf ihn eingehen wollen. Man hätte annehmen können, die Chromatinuntersuchungen seien an XX-Zellen gemacht worden und die Chromosomenanalyse habe im Gegensatz dazu nur Gewebe mit XO-Zellen erfaßt. Die Untersucher können jedoch darauf verweisen, daß sie zusätzlich zu den üblichen Methoden der Kerngeschlechtsbestimmung auch die Interphasenkerne der in den Gewebekulturen gezüchteten Zellen auf den Gehalt an Geschlechtschromatin geprüft haben, wobei sie einen hohen Prozentsatz (mehr als 60%) chromatinpositiver Zellen fanden.

Aber wenn es sich doch um ein solches Gewebe bzw. um isolierten Blutplasma herausgestellt hat, ist es doch bei der Patientin vermutlich ein XO/XX/XA-Mosaik gewesen. Diese überraschende Tatsache bestehen.

Dieser Fall wird von Grumbach und Mitarbeitern, die weitere wichtige

für die Hypothese angesehen, wonach sich das Sexchromatin vom heteropyknotischen Segment eines einzigen X-Chromosoms herleitet.

Die Tatsache, daß bei Triplo-X-Frauen (Jacobs und Mitarb. 1959 (145) und bei XXXY-Klinefelter-Varianten zwei Barrsche Körperchen in einem Teil der Somazellen gefunden werden, ist ebenfalls nur mit der oben genannten Annahme in Einklang zu bringen. Wenn zwei X-Chromosomen zur Bildung eines einzelnen Barrschen Körperchens notwendig wären, hätten wir auch bei solchen Aberrationen nur eines zu erwarten.

In jüngster Zeit haben autoradiographische Untersuchungen mit Tritium-markiertem Thymidin für die Identifizierung überlängiger X-Chromosomen Bedeutung erlangt und uns der Klärung des Sexchromatin-Ursprungs ein Stück näher gebracht. An Zellkulturen, denen ³H-markiertes Thymidin zugesetzt wurde, läßt sich der Einbau des Thymidins in die DNS auf autoradiographischem Wege bestimmen, z.B. mit der "stripping film"-Verfahren: Objektträgerpräparate einer markierter Kultur werden mit einem lichtempfindlichen Film überdeckt. Die von dem radioaktiven Isotopen Tritium emittierten β -Strahlen ionisieren Kristalle von Silberbromid, die nach Entwicklung des Films als schwarze Punkte erscheinen. Durch Auszählung der Silberkörner läßt sich Ort und Ausmaß des Thymidineinbaus exakt nachweisen. Wir können also anhand der autoradiographischen Schwärzung des Films ziemlich genau die DNS-Synthese in ihrer Intensität und in ihrem zeitlichen Ablauf verfolgen.

Es hat sich insbesondere gezeigt, daß die DNS-Synthese der X-Chromosomen normaler diploider weiblicher Zellen nicht synchron abläuft, vielmehr für eines der X-Chromosomen gegenüber allen anderen Chromosomen verzögert (7, 106, 109, 212, 221) in einer späten Phase der sog. S-Periode, so daß man von einem "late-replicating X-Chromosome" spricht.

Man hat dieses Chromosom öfter als durch Zufall erklärbar in der Peripherie der Metaphase lokalisiert gefunden (221) und daraus geschlossen, daß es den Sexchromatinkörper der Interphasenkerne bildet (7, 221). Das konnte durch weitere Befunde noch wahrscheinlicher gemacht werden; so konnten Rowley und Mitarb. 1963 (283) bei einem XXXXY-Patienten entsprechend drei sich spät "identisch reproduzierende" X-Chromosomen demonstrieren. Bei einem ähnlichen Fall registrier-

ten Atkins und Mitarb. 1963 (4), daß drei "heiße" X-Chromosomen in der überwiegenden Zahl von Präparaten zu einer Lokalisation an der Peripherie der Metaphase neigten. Gleichzeitig ließen sich in Ruhekernen derselben Kultur drei deutlich markierte heterochromatische Herde nachweisen. So kommen wir anhand von Momentaufnahmen, die wir gleichsam wie die einzelnen Bausteine eines Mosaiks zusammensetzen, diesen Vorgängen im Zellkern nach und nach auf die Spur. Halten wir also fest, daß - nach den bisherigen Befunden - X-Chromosomen, die DNS erst in einer späten Phase synthetisieren, zu Sexchromatinkörpern kondensieren und daß ein Sexchromatinkörper jeweils auf ein einziges X-Chromosom zurückgeht.

Da die Heteropyknose der X-Chromosomen in auffälliger Beziehung zur Anzahl der Autosomen steht, hat man angenommen (175), daß ein genetisch ausbalancierter diploider Autosomensatz einen Puffermechanismus besitzt, durch den die positive Heteropyknose jeweils eines X-Chromosoms unterdrückt wird, mit anderen Worten: ein diploider Autosomensatz vermag jeweils nur ein einziges X-Chromosom in Isopyknose zu halten. Danach würde beispielsweise bei einer 2A-XXXY-Konstitution der vorhandene Autosomensatz sich als "suppressor" eines der drei X auswirken, während die beiden anderen heteropyknotisch würden.

Das gleiche Prinzip könnte für ausbalancierte polyploide Zellen gelten (257). Bei männlichen Zellen tritt nämlich trotz der vermehrten Anzahl von X-Chromosomen kein Geschlechtschromatin auf; bei weiblichen Zellen vergrößert sich u. U. nur die Masse (276), oder aber die Anzahl (126) der Barrschen Chromatinkörper. In polyploiden Zellen mit nicht ausbalancierter Überzahl von X-Chromosomen nimmt die Zahl der Sexchromatinkörper entsprechend zu. Man kann die Beziehung zwischen der Zahl der Barrschen Körper (B) und der Zahl der X-Chromosomen (X) mit folgender Gleichung ausdrücken (126):

$$B = X \cdot \frac{p}{2}$$

wobei p den Grad der "Ploidie" der Zellen bedeutet. Für diploide Zellen ist $\frac{p}{2} = 1$. Bei Harnden 1961 (126) finden sich Abbildungen von tetra- und octaploiden Zellen eines XXXY-Klinefelter-Falles mit entsprechend 4 bzw. 8 Sexchromatinkörpern. Schwierigkeiten bereitet die Interpretation bei triploiden Zellen (69 - XXY): $B = 0,5$. Während

Böök und Santesson 1961 (39) sowie Harnden 1961 (126) unterstellen, daß ein zusätzlicher haploider Chromosomensatz bereits in der Lage sei, ein weiteres X-Chromosom in Isopyknose zu halten und damit die Ausbildung eines Barrschen Körpers zu verhindern, könnten Mittwoch und Delhanty 1961 (211) dies nicht bestätigen.

Fußend vor allem auf den zytologischen Befunden von Orno und Mitarb. und aufgrund eigener Untersuchungsergebnisse bei Mäusen, stellte Lyon 1961 (191) die Hypothese auf, daß die somatischen Zellen weiblicher Individuen bei den Säugern nur ein aktives X-Chromosom aufweisen; das andere X, von dem man annimmt, daß es sich während der frühen Embryonalentwicklung zum Sexchromatinkörper kondensiert, sei an jeglichem genetischen Einfluß gehindert. In der Tat könnte eine derartige Ambivalenz im Verhalten des X-Chromosoms der Säugetiere als ein Mechanismus betrachtet werden, der sich entwickelt hat, um das Ungleichgewicht zwischen den Geschlechtern zu vermindern (238). Während nämlich bei niederen Wirbeltieren die genetische Konstitution des Y der des X noch so ähnlich ist, daß das X durch das Y ersetzt werden kann, entwickelte sich bei den Säugern ein deutlicher Größenunterschied zwischen X und Y und dadurch, daß das Y aller Mendelschen Gene entledigt und ganz auf die Geschlechtsbestimmung für das männliche Geschlecht spezialisiert wurde, ein erhebliches Ungleichgewicht zwischen den Geschlechtern (238). Lyon postulierte, daß die Entscheidung, welches der beiden X-Chromosomen inaktiviert wird, zu einem bestimmten Zeitpunkt der Foetalentwicklung fällt, für jede Zelle unabhängig und zufällig, daß diese Entscheidung, einmal getroffen, unwiderruflich ist und in gleicher Weise für die Zellnachkömmlinge bestimmend bleibt. Der Zeitpunkt dieser "Lyonisation" (eine Wortschöpfung des Kolloquiums von Oporto, Sept. 1963) liegt vermutlich um den 12. Tag nach der Zygotenbildung (250). Da es sich aufs Ganze gesehen um einen statistischen Prozeß handelt, resultiert im weiblichen Geschlecht ein natürliches Mosaik mit zwei sich letztlich die Waage haltenden Populationen von Somaclonen: eine mit aktivem väterlichen, die andere mit aktivem mütterlichen X-Chromosom.

Nach dieser Hypothese sind X-chromosomal gebundene Gene dominant-rezessiv, da heterozygote weibliche Individuen für ein gegebenes X-gebundenes mutiertes Gen eine Population normaler und einer mutierten

ter Zellen besitzen. Wir wollen dies am Beispiel der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizienz, die sich in einer Hämolysebereitschaft ausdrückt, erläutern (31). Die genetische Information für das G-6-PDH-Protein ist auf dem X-Chromosom lokalisiert, so daß der G-6-PDH-Mangel formalgenetisch gesehen also einem X-chromosomal erblich folgt. Bei dieser familiär und geographisch gehäuft auftretenden Anomalie handelt es sich um einen Erbfaktor, der erst durch die Behandlung mit einem Pharmakon (insbesondere den Malariamitteln Plasmodochin und Primaquine) bzw. durch den Genuß von Saubohnen - *Vicia faba*, daher auch die Bezeichnung Favismus - offenbar wird, d.h. unter Umständen zu schweren hämolytischen Krisen führt.

Männliche Merkmalsträger sind hemizygot, da sie nur ein X-Chromosom besitzen. Bei Frauen sind die Merkmalsträger entweder homozygot (X^+X^+) oder aber auch heterozygot (X^+X), d.h. sie besitzen ein X-Chromosom mit der genetischen Information für normale G-6-PDH- und ein zweites X-Chromosom mit der genetischen Information für G-6-PDH-Mangel. Man sollte annehmen, daß solche Frauen die gleiche Enzymaktivität aufweisen wie normale Männer, die ja ebenfalls nur ein X-Chromosom mit der genetischen Information für normale G-6-PDH besitzen. Dies ist aber nicht der Fall; ihre Enzymaktivität ist deutlich geringer. Auch weisen Frauen mit zwei normalen Allelen für G-6-PDH nicht doppelt so viel Enzymaktivität auf wie normale Männer, wie man dies eigentlich erwartet hätte.

Es gab zunächst keine Erklärung für dies Phänomen. Nach der Hypothese von Lyon kann man jetzt annehmen, daß eine für G-6-PDH-Mangel heterozygote Frau zwei verschiedene Erythrozyten-Populationen besitzt: in den Erythrozyten der einen Population fehlt die Enzymaktivität der G-6-PDH, weil das normale X-Chromosom in diesen Zellen inaktiv vorliegt, während die Erythrozyten der anderen Population eine normale G-6-PDH-Aktivität aufweisen, weil in ihnen umgekehrt das X-Chromosom mit der genetischen Information G-6-PDH-Mangel inaktiv ist. Die summarische Aktivität müßte also im Idealfall gerade die Hälfte der Norm betragen. Abweichungen lassen sich durch eine ungleiche Inaktivierung von normalen und anormalen X-Chromosomen erklären. Ebenso wird nun ohne weiteres verständlich, warum bei homozygot normalen Frauen jede Zelle eine normale Fermentaktivität, die der des Mannes entspricht, besitzt.

Kürzlich ist tatsächlich der bluthistochemische Nachweis gelungen, daß bei heterozygoten weiblichen Individuen ein Nebeneinander von Zellpopulationen mit fehlender G-6-PDH und mit normalem Enzymgehalt besteht (Bautler und Baluda 1964 (30): eine eindrucksvolle Bestätigung für Miss Lyon.

Ihre Hypothese, für die sich noch weitere überzeugende Belege anführen ließen - es sei nur verwiesen auf gewisse geschlechtsgebundene Gene für Haar- und Hautstruktur, die bei heterozygoten Weibchen (äußerlich sichtbare!) Mosaikstrukturen zeigen - , könnte auch die eigentümliche Tatsache erklären, daß bei XXXXY-Individuen dieses eine Y genügt, einen männlichen Phänotypus zu prägen, wenn wir nämlich annehmen, daß die drei überzähligen X-Chromosomen sämtlich genetisch inaktiv sind. Ebenso würde verständlich, daß sich XXY-Individuen oft nur relativ wenig von XXY-K-Patienten unterscheiden.

Andererseits weist uns gerade dieser allgemeine Aspekt der verschiedenen Geschlechtschromosomen-Anomalien beim Menschen darauf, daß wir sicher nicht, wie von Lyon ursprünglich postuliert, eine totale Inaktivierung aller X-Chromosomen bis auf eines annehmen können (176). Wahrscheinlicher ist, daß ihnen nicht jeglicher genetischer Einfluß genommen ist; die Abweichungen, die durch die unterschiedliche Zahl von X-Chromosomen bewirkt werden, sind doch, fassen wir nur den Verlust eines X beim Turner-Syndrom und den Gewinn eines X beim K.S. ins Auge, eminent. Wäre Lyonisation als "total inactivation" aller X-Chromosomen bis auf eines zu verstehen, dann müßten sich uns Individuen mit XY, XXY, XXXY und XXXXY als völlig identische Krankheitsbilder präsentieren, entsprechend auch jene mit XO, XX, XXX, XXXX und XXXXX.

III. Geschlechtsentwicklung

Der Untersuchungsmöglichkeit des Geschlechtschromatins und vor allem den neuen zytologischen Methoden der Chromosomenanalyse verdanken wir auch neue Einsichten in den Mechanismus der Bestimmung des biologischen Geschlechts beim Menschen. Eine vollbefriedigende Theorie der verschiedenen Faktoren, die zur normalen Geschlechtsentwicklung beitragen, ist bis heute nicht möglich. Den Mechanismus, der zur Zeit diskutiert werden, hatet noch viel Vorläufiges.

Gebiet ist im Augenblick noch alles in Fluß, und eine Annahme, die sich heute als die "bequemste" (89) anbieten mag, kann morgen schon ganz indiskutabel sein. Nach Lenz (187) befinden sich die Vorstellungen von der Geschlechtsentwicklung seit Jahrzehnten im Zustand permanenter Revolution.

Bei den meisten getrenntgeschlechtlichen Arten bringt ja das eine (heterogametische) Geschlecht zweierlei Gameten in ungefähr gleicher Zahl hervor, das andere (homogametische) Geschlecht hat nur Gameten von einer Art. Die Befruchtung führt zur Bildung zweier Arten von Zygoten, die sich normalerweise in eindeutig männliche oder weibliche Individuen entwickeln. Im Chromosomensatz heterogametischer Geschlechtsträger finden sich neben den paarweise vorliegenden Autosomen ein oder mehrere unpaare (Hetero-) Chromosomen, die Geschlechtschromosomen.

Am besten untersucht ist das Problem der Geschlechtsbestimmung bei *Drosophila melanogaster*. Bei dieser Spezies ist das männliche Geschlecht heterogametisch (XY), und zwar scheint das Y weitgehend von aktiven Genen frei zu sein. Das erhellte bereits aus den Experimenten von Bridges 1913 (46), der Fliegen mit abnormer Chromosomenkonstitution züchtete. Abnorme XO-Drosophilatiere, die also - bei zwei normalen Autosomensätzen - nur ein einziges X-Chromosom und kein Y-Chromosom besitzen, imponierten als Männchen mit normalem Phänotyp, die allerdings steril waren. Weiter stellte sich heraus, daß Fliegen mit der Konstitution 2A XXY fruchtbare Weibchen waren. Das Y-Chromosom beeinflusst also offenbar den Entwicklungsgang bei *Drosophila* nur in geringem Maße, es scheint lediglich für die männliche Fertilität notwendig zu sein.

Die hypothetische Deutung, daß bei *Drosophila* das X-Chromosom einen Überschuß an verweiblichenden Determinatoren trägt, während die Autosomen in ihrer Gesamtheit einen Überschuß an vermännlichenden Determinatoren tragen, dem Y-Chromosom aber sowohl weibchen- als auch männchenbestimmende Potenz fehlt, geht ebenfalls schon auf Bridges zurück (47, 73, 220).

Wie Bridges kam auch R. Goldschmidt, nach Untersuchungen an *Lymantria*, zu der Auffassung, daß beide Geschlechter die Potenz für

die Bildung des entgegengesetzten Geschlechts besitzen und sowohl die männchen- wie die weibchenbestimmenden Gene (Realisatoren) in beiden Geschlechtern gleichzeitig vorhanden seien. Dabei sollen diese Faktoren mit einer gewissen Stärke (Valenz) wirken, und zwar F (weibchenbestimmend) stärker als M (männchenbestimmend). Ausschlaggebend für das Zustandekommen eines bestimmten Geschlechts sei das quantitative Verhältnis von F zu M. Da, wie bereits erwähnt, F im X-Chromosom, M im ganzen Autosomensatz liegen soll, kommt es also auf das Verhältnis der Autosomensätze zur Zahl der X-Chromosomen an; verändert man es bei *Drosophila*, so kann man die Geschlechtsdetermination verändern. Wenn das Verhältnis 1 : 0,5 oder weniger beträgt, ist der Phänotyp männlich; ist es 1 : 1,0 oder liegt der Wert höher, resultiert ein weiblicher Phänotyp; bei einem Zwischenwert entstehen intersexuelle Individuen. Schreibt man X einen willkürlichen Genwert von 20 F, A einen solchen von 15 M zu, dann ist eine derartige Geschlechtsbestimmungsbalance ohne weiteres verständlich (336). Die Methode quantitativer Abwägung von Weiblichkeits- und Männlichkeitsgenen wurde von Goldschmidt 1912 (112) und Witsoni 1914 (337) auch für die Interpretation von Bastardierungsergebnissen verwandt.

Bei der Seidenraupe (*Bombyx mori*), bei der das weibliche Geschlecht heterogametisch (Zw) ist, stellt in jedem Falle das W-Chromosom die Entwicklung in weiblicher Richtung sicher; bei seinem Fehlen entsteht ein männliches Geschlecht. Es genügt beispielsweise bei einem tetraploiden Schmetterling ein einziges W-Chromosom, um 4 Autosomen und 3 Z-Chromosomen auszubalancieren und eine normale weibliche Entwicklung zu gewährleisten (316).

Auch bei der Lichtnelke (*Melandrium album*) hat das Chromosom, das beim heterogametischen Geschlecht in Einzel exemplar (in diesem Fall das Y-Chromosom) eine deutlich gewirkte Wirkung ausübt. So wird Pflanze mit der Konstitution 4A 1X männlich; erst mit sich allerdings die Zahl der X-Chromosomen um ein weiteres (4A XXXY), entstehen häufig intersexuelle Formen (89).

Sehr interessant sind die Beobachtungen von Hergert (1911, 1912) über die Wirkung verschiedener X-Chromosomen bei der Monokulture der Virens verschiedener X-Chromosomen. Es stellte sich heraus, daß ein Anteil des Y

die Ausbildung eines Fruchstockes verhindert, ein anderer Abschnitt sich bei der Entwicklung der Staubblätter und ein weiterer bei der Reifung der Pollen auswirkt.

Angesichts der chromosomalen Befunde beim K.S. wird heute die Bedeutung des Y-Chromosoms für die Gonadenentwicklung beim Menschen anders beurteilt als früher. Bis zum Jahre 1959 nahm man an, daß die Verhältnisse beim Menschen analog den beschriebenen bei *Drosophila* wären, daß also letzten Endes Einzahl oder Mehrzahl des X-Chromosoms für die Geschlechtsentwicklung ausschlaggebend sei. Das Y-Chromosom galt als ziemlich bedeutungslos. Diese lange Zeit allgemein vertretenen Vorstellungen über quantitative Geschlechtsbestimmung (*genetic balance*) müssen in dieser Form für den Menschen revidiert werden.

Die pränatale Geschlechtsentwicklung läuft beim Menschen in drei Phasen ab: 1. Genetische Geschlechtsdetermination, 2. Gonadenentwicklung, 3. Differenzierung des genitalen Gangsystems.

1. Am Beginn der Entwicklung steht die genetische Geschlechtsdetermination. Dabei spielen die Heterosomen sicher eine überragende, wenn auch möglicherweise nicht die einzige Rolle. Bei der Bildung der reifen Keimzellen wird der doppelte Chromosomensatz auf die Hälfte reduziert (Reduktionsteilung). Samen- und Eizelle enthalten also je 23 Chromosomen. Nach der 2. Reifeteilung, die die Eizelle wahrscheinlich erst nach der Besamung durchmacht (Starek 1955 (306)), geht aus der Verschmelzung der haploiden Chromosomensätze beider Gameten die Zygote mit dem vollständigen doppelten Chromosomensatz hervor. Eine Hälfte stammt immer vom Vater, die andere von der Mutter. Eine normale Eizelle enthält jeweils ein X-Chromosom, eine Samenzelle entweder ein X- oder ein Y-Chromosom. Je nachdem, ob ein Y-Spermium oder ein X-Spermium zur Befruchtung gelangt, entsteht ein männlicher oder ein weiblicher Embryo.

Beim K.S. finden wir bei Fällen mit der häufigsten XXY-Konstellation, aber auch bei den XXXY und XXXXY-Varianten eine normal gebildete, allerdings potentiell schwache Hodenanlage. Das Y-Chromosom hat beim Menschen also offenbar eine stärker männlich determinierende Wirkung als bei *Drosophila melanogaster*, bei der XXY-Formen - wie berichtet - fertile Weibchen sind.

Es hat sich indessen gezeigt, daß bemerkenswerte formelle Ähnlichkeiten mit den Systemen des Bombyx und Melandriums bestehen; statt des Kräfteverhältnisses zwischen Männlichkeits- und Weiblichkeitsgenen scheint einfach die An- oder Abwesenheit des Y-Chromosoms entscheidend zu sein, das ausschließlich Gene besitzt, die für die Entwicklung der Gonade in männlicher Richtung notwendig sind.

Es fehlt bislang ein Anhaltspunkt dafür, daß entsprechend auch auf dem X-Chromosom verweiblichende Gene lokalisiert sind (89).

Wie dem auch sei, der geschlechtsdeterminierende Einfluß des Y-Chromosoms setzt sich durch, er ist dominant (257).

2. Nach allgemeiner Ansicht wird die Entwicklung der Keimdrüse aus der medialen Wand der lumbalen Urnierenfalte durch die Einwanderung der Urgeschlechtszellen induziert, und zwar zeigt die erste Entwicklungsstufe bei beiden Geschlechtern noch das übereinstimmende Bild einer indifferenten Gonadenanlage. Die dann einsetzenden Differenzierungsvorgänge, d.h. die männliche oder weibliche Prägung der Gonaden, wird chromosomal gesteuert. Es bestimmen die Gene der Heterosomen, welcher Induktor überwiegt; während sich unter dem Einfluß des Y-Chromosoms die primären Keimstränge der Marksubstanz zu Hodenkanälchen weiterentwickeln (Epistase des Markinduktors), übernimmt bei Vorhandensein zweier X-Chromosomen die oberflächliche Schicht des Gonadenblastems die Führung in der weiteren Entwicklung und bildet Eistränge und Follikel aus (Epistase des Rinderinduktors).

War die Konstellation der geschlechtsbestimmenden Faktoren in der Zygote physiologisch und sind auch die folgenden Zellteilungen regelrecht abgelaufen, so daß alle Tochterzellen den gleichen Chromosomentyp behalten, so wird sich jetzt die Differenzierung der primitiven Gonaden zu Hoden oder Ovarien auch normal vollziehen.

Inwieweit der Ablauf dieser Phase durch peristatische Faktoren beeinflusst wird, steht unklar. Im Tierexperiment ließ sich zeigen, daß der sexuelle Phänotypus durch peristatische Störfaktoren oder durch peristatische bedingte Konstellationen modifiziert werden kann (258, 259).

3. Die Phase, in der es zur Ausbildung der adulten Gonaden kommt, ist

und der äußeren Genitalorgane kommt, unterliegt nicht mehr direkt der Wirkung der Geschlechtsgene. Vermutlich funktionieren jetzt die Gonaden als Induktoren weiblicher oder männlicher Differenzierung, und zwar soll die Entwicklung des Gangsystems von der jeweils seitengleichen Gonade induziert werden.

Man kann annehmen, daß die normale Genitalentwicklung im weiblichen Geschlecht nach einem "Initialimpuls" (244) völlig unabhängig von hormonalen oder andersartigen induktorischen Wirkungen der Ovarien verläuft. Die Tatsache, daß sich bei Individuen mit Gonadendysgenese (Ullrich-Turner-Syndrom) - bei schlechten oder völlig zurückgebildeten Ovarien oder sogar bei schlecht funktionierenden Hoden und unabhängig davon, ob eine XX-, XO- oder XY-Struktur vorliegt - das innere und äußere Genitale weiblich ausbildet, macht dies wahrscheinlich. Wegen des autonom ablaufenden Entwicklungsganges kommt es auch im weiblichen Geschlecht seltener zu Störungen der sexuellen Differenzierung.

Nach der Theorie der "Initial- und Dauerinduktionswirkung der Gonaden (Overzier 1956 (244) bedarf die männliche Determinierung der Genitalwege noch eines "Dauerimpulses" durch die hormonale Gonadenfunktion. Diese Hypothese steht in Übereinstimmung mit den bekannten Experimenten von Jost, der mit seinen Kastrationsversuchen an Kaninchenembryonen (149) gezeigt hat, daß die weitere Geschlechtsdifferenzierung in weiblichen Bahnen verläuft (sog. neutraler Phänotypus (89), wenn die Sekretion des embryonalen Hodens fehlt (sog. Jost-Effekt). Wenn ein funktionstüchtiger Hoden vorhanden ist, so stimuliert dieser das Wachstum des mesonephrischen oder Wolffschen Ganges, aus dem sich Samenleiter und Samenbläschen entwickeln, und den Sinus urogenitalis, aus dem sich Penis und Skrotum bilden. Gleichzeitig hemmt der Hoden die Entwicklung des Oviduktes oder Müllerschen Ganges.

Siebnert und Schöck 1964 (301) verweisen auf eine Reihe von Fällen aus der Literatur, die die Bedeutung der männlichkeitsbestimmenden Gene des X-Chromosoms einzuschränken scheinen. Inzwischen lassen sich noch weitere Fälle anführen. Dabei handelt es sich einmal um solche, bei denen Hodengewebe, aber keine Y-Chromosom nachgewiesen wurde, und anderen um Fälle, bei denen ein Y-Chromosom vorhanden war, die Hodenentwicklung jedoch trotzdem ausblieb: Shan und Mitarb. 1961 (297)

berichtet über einen 29-jährigen Mann mit der Chromosomenkonstitution XX der Hautzellen, bei dem histologisch beiderseits (nicht deszendierte) Hoden nachgewiesen wurden, die unipolre Samenkanälchen enthielten, von denen einige hyalinisiert waren. Dabei fand sich das typische Bild des männlichen Pseudonekroditismus. Bei zwei Fällen von Court-Brown und Mitarb. 1964 (52), bei denen man ein K.S. angenommen hatte (männliches Genitale, deszendierte Hoden, Gynakomastie), fand sich in Haut- und Blutkulturen eine XX-Konstitution.

Mehrere Fälle von männlichem Phänotyp mit XO-Konstitution in Knochenmarkszellen (36) bzw. in Blut- und Hautzellen (6,41) sind beschrieben worden, bei denen sich jeweils auf einer Seite Hodengewebe mit Spermatogonien nachweisen ließ, während die Gonade der anderen Seite nicht auffindbar war oder nur aus bindegewebigen Strukturen bestand.

Eine XY-Konstitution der Haut-, Blut- und Knochenmarkszellen fanden Harnden und Stewart 1959 (129) bei einigen jener primär sexuellen Fälle, bei denen die Gonadenentwicklung ausgeblieben ist (sog. reine Gonadendysgenese). Auch Netter und Mitarb. 1960 (231) konnten bei einem Fall von reiner Gonadendysgenese eine XY-Konstitution nachweisen. Ebensowenig, so scheint es, konnte sich das Y-Chromosom in einigen Fällen des Chromosomenmosaiks XY/XO durchsetzen. Jacobs et al. 1961 (146) fanden bei einem Fall nur spärliches Ovarialstroma in den Gonaden, bei einem weiteren neben entgegengesetzten Strukturen eine Anzahl thecaähnlicher Zellen. Ähnliche Fälle wurden von Blank et al. 1960 (34) sowie Judge et al. 1962 (150) mitgeteilt.

Besonders werfen jedoch immer wieder Patienten mit einem Hermaphroditismus verus die Frage auf, ob sich testikuläres Gewebe nicht auch bei Abwesenheit des Y-Chromosoms entwickeln kann. Bei einer Untersuchung von Overzier 1961 (151) aus der Literatur ergaben sich 64 Fälle erwies sich als chromatin-positiv (47 gegenüber 17 chromatin-negativen). Inzwischen sind an wenigstens 20 Patienten mit sicherem Hermaphroditismus Chromosomenuntersuchungen angestellt worden (3, 35, 45, 66, 72, 84, 100, 105, 107, 113, 127, 141, 203, 204, 247, 286, 287, 294, 305, 331).

Bei einer Reihe weiterer Fälle ist die Zuordnung zum echten Hermaphroditismus unstritten (61, 209, 336). Zu ihnen rechnen Blank und Mitarb. 1964 (35) auch einen der Fälle von Ferguson-Smith et al. 1961 (84) sowie den Fall von Hirschhorn et al. 1960 (136), bei dem ein XY/XO-Mosaik gefunden wurde.

Bei 14 der Fälle, die als gesichert gelten können, wurde ein normal weiblicher Karyotyp (44-XX) gefunden (3, 45, 66, 72, 107, 113, 120, 141, 203, 204, 247, 287, 305) und nur einmal bisher ein normal männlicher Karyotyp (44-XY) (286).

Harnden und Jacobs 1961 (128) möchten für einen Teil dieser Fälle ein Chromosomenmosaik annehmen, da erst durch ausgedehntere Chromosomenanalysen aufgedeckt wurde, neigen aber im übrigen zu der Ansicht, daß sich Hodengewebe auch ohne Einfluß eines Y-Chromosoms entwickeln könne.

Dem wird besonders von Fraccaro und Mitarb. 1962 (100) entschieden widersprochen. Die Hypothese von Fraccaro rechnet in jedem Falle mit dem Vorliegen eines Mosaiks, und zwar erklärt sie die Differenz der Keimdrüsenentwicklung zum Geschlechtschromosomensatz der Körpergewebe in Fällen wie den oben angeführten durch die Annahme, daß die Keimdrüsen, deren Chromosomen bisher nur in einigen wenigen Fällen untersucht wurden, ein Mosaik aufweisen. Nach Fraccaro soll in der männlichen Gonade in jedem Fall eine Stammlinie mit wenigstens einem Y-Chromosom (XY, XXY, XYY etc.) vorhanden sein, in der weiblichen Gonade eine Stammlinie ohne Y (XO, XX etc.).

Die Tatsache, daß bei männlichen Individuen chromatin-positive Teratome und embryonale Tumoren des Hodens beobachtet werden können (184, 225), läßt ein auf die Gonaden beschränktes Mosaik durchaus denkbar erscheinen. Bisher ist allerdings noch kein Fall bekannt geworden, bei dem man ein derartiges Mosaik nachgewiesen hätte. Dagegen ist bei einzelnen Fällen von echtem Hermaphroditismus tatsächlich ein Mosaik der Körperzellen (84, 249, 294) und bei dreien bisher gleichzeitig ein Mosaik der Gonaden gefunden worden (35, 100, 105): Gartler und Mitarb. 1962, 1963 (105, 108, 331, 336) beschrieben ein 44-XX/44-XY-Mosaik, Fraccaro und Mitarb. 1962 (100) ein Mosaik mit drei Zelllinien, 44-XX/44-XXY/44-XXYY, schl. sich Blank und Mitarb. 1964 (35) ein 44-XX/44-XXY-Mosaik.

In diesen Mosaik-Fällen findet sich also jeweils nebeneinander eine Population von XX-Zellen und solche mit wenigstens einem Y-Chromosom. Sehr interessant ist die Verteilung der Zelltypen bei dem Fall von Gartler und Mitarb., der wohl am besten untersucht ist (s. Tabelle 5). Die aus dem Ovar der linken Seite gezüchteten Zellen hatten ausnahmslos eine XX-Konstitution. Bei denen, die aus dem Ovotestis der rechten Seite gezüchtet wurden, fand sich im Ovarialanteil ein Mosaik mit einem Verhältnis der XX- : XY-Zellen von 9 : 2, im Hodenanteil dagegen 2 : 12.

Verteilung der Zelltypen bei dem Fall von
Gartler und Mitarb. 1962 (105)

	XX-Zellen	XY-Zellen
Haut (der re. Bauchseite)	3	10
Haut (der li. Bauchseite)	8	1
Ovar (li. Gonade)	10	0
Ovotestis (Ovarialanteil)	9	2
Ovotestis (Hodenanteil)	2	12
Klitoris	4	7

TABELLE 5

Die Ergebnisse der von Giblett und Mitarb. 1963 (108) angestellten Blutgruppenuntersuchungen lassen für diesen Zwitter eine Doppelbefruchtung von zwei Eikernen durch zwei Spermien vermuten.

Bei einem weiteren, kürzlich von Siebner und Schöck 1964 (301) mitgeteilten Fall sind chromosomal die Bedingungen, die Forderung an einen echten Zwitter stellt, ebenfalls erfüllt: Es fanden sich in Kulturen des Knochenmarks nebeneinander Zellen mit einem Y-Chromosom (XY/XXY) und Zellen ohne Y-Chromosom (XO/XX), also ein vierfaches Mosaik, wobei die XO- und XY-Zellen deutlich überwogen. Während sich auf der rechten Seite ein embryonaler Hoden fand, bestand die linke Gonade jedoch nur aus einer primitiven Keimleiste. So kann man, will man konsequent sein, trotz des auf eine Zwitterbildung verdächtige Mosaik der Körperzellen nur von einem Pseudohermaphroditismus masculinus mit Gonadendysgenese sprechen.

Sicher vermag die Hypothese von Fraccaro eine Reihe von Fällen, bei denen sich Hodengewebe nachweisen ließ, ohne daß ein Y-Chromosom aufzufinden war, zu erklären: ein Chromosomenmosaik läßt sich eben nicht ausschließen, wenn man nur eine Art Gewebe untersucht oder nur eine kleine Zahl von Zellen analysiert hat. Kürzlich wurde jedoch von de la Chapelle et al. (58) ein phänotypisch männlicher Patient mit XX-Konstitution vorgestellt, bei dem ein Mosaik der Körperzellen weitgehend ausgeschlossen werden konnte. Es handelt sich um einen 19 Jahre alten jungen Mann, den die Autoren klinisch als einen Fall von hypergonadotropem Hypogonadismus einstufen, der zwar nach dem klinischen Aspekt Charakteristika eines K.S. aufwies, nach dem histologischen Befund der Hodenbiopsie jedoch eher einem Fall sog. Germinalzellaplasie entsprach. Es wurden Kulturen aus sechs verschiedenen Geweben angelegt (Blut, Knochenmark, Haut, Fascie, Peritoneum und linker Hoden): 498 analysierte Zellen wiesen konstant eine 46/XX-(normal weibliche!) Chromosomenkonstitution auf.

Durch histochemische Untersuchungen ließ sich zeigen, daß in der Hodengewebskultur vor allem Leydig-Zellen gewachsen sein müssen, daß somit vorwiegend - möglicherweise nur - Abkömmlinge der Leydig-Zellen bei der chromosomalen Analyse erfaßt wurden. Daß solche Androgen produzierenden Zellen eine normal weibliche Chromosomenkonstitution zeigen, ist immerhin bemerkenswert. Man kann auch angesichts dieser Befunde noch darauf beharren, daß diesem Fall wie anderen ein nicht entdeckter Mosaizismus zugrundeliege. Wir meinen aber, daß man auch andere Erklärungsmöglichkeiten in Erwägung ziehen sollte.

Es ist darauf hingewiesen worden, daß das Y-Chromosom auch in fragmentarischer Form vorkommen soll, so daß es als solches nicht mehr erkennbar ist (32). Im vorliegenden Falle haben allerdings der klinisch normale Vater und der einzige Bruder des Probanden ein abnorm langes Y-Chromosom in fast allen ihren Zellen.

Vorstellbar wäre auch ein Übergang männlichkeitsbestimmender Gene vom Y-Chromosom auf das X-Chromosom oder eines der großen Autosomen - sei es durch Crossing-over oder durch Translokation - während der väterlichen Meiose (101, 115, 243). Auf diese Weise könnten X-Spermien entstehen und zur Befruchtung gelangen, in deren Genom nun auch die Gene enthalten wären, die den Ausschlag geben für eine Entwicklung der

Zygote in männlicher Richtung. Bei der Kleinheit des Y-Chromosoms könnte eine solche Übertragung (Translokation) der morphologischen Betrachtung der Chromosomen entgehen.

Chapelle und Mitarb. neigen am ehesten zu der Annahme, daß bei ihrem Patienten ursprünglich ein 47/XXY-Karyotyp bestanden habe, der die männliche Geschlechtsdifferenzierung einleitete, daß aber bei einer der ganz frühen Zellteilungen das Y-Chromosom verloren gegangen sei. Möglicherweise geschah dies bei einem abnorm langen Y-Chromosom, das, auch nach anderen Mitteilungen, sonst keine Entwicklungsstörungen zu verursachen scheint (24, 32, 37), besonders oft. Diese Überlegungen setzen allerdings voraus, daß die Geschlechtsdifferenzierung zu einem ganz frühen Zeitpunkt der embryonalen Entwicklung in Gang gesetzt war. In der Richtung festgelegt wird. Im vorliegenden Fall erscheint das übliche Bild des K.S. - durch den frühzeitigen Verlust des Y-Chromosoms u.U. genügend erklärt - modifiziert.

IV. Ätiologie des Klinefelter-Syndroms

Eine Erklärung für die Entstehung numerischer (aneuploider) Chromosomenanomalien sehen wir heute im Auftreten bestimmter Fehlmechanismen bei der Meiose. Durch einen fehlerhaften Ablauf der Chromosomenpaarung bzw. durch das regelwidrige Zusammenbleiben eines Chromosomenpaares, die sog. Non-disjunction, kann es zur Bildung ungleicher, aber doch befruchtungsfähiger Gameten kommen. Fassen wir insbesondere eine Non-disjunction der Geschlechtschromosomen ins Auge, so können z.B. in der Oogenese abnorme XX-Eier und in der Spermiogenese abnorme XY-Spermien entstehen.

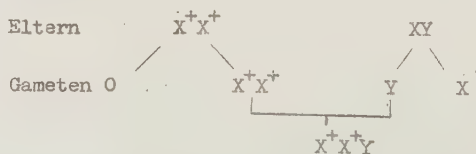
Ob eine solche Fehlteilung in der Anaphase der 1. oder 2. Reifeteilung stattgefunden hat, läßt sich oft nicht entscheiden. Für XY-Polysomien (XXXY, XXYY etc.) müssen wir sogar in jedem Fall eine mehrfache Non-disjunction annehmen. Die Zuordnung zur Spermatogenese oder Oogenese ist meist schwierig.

Ein Faktor, der für die Entstehung von Trisomien beim Mensch nachweislich eine Rolle spielt, ist das Lebensalter der Mutter.

Regel durch Non-disjunction in der Oogenese entsteht. Beim K.E. ist ein Einfluß des Alters der Mutter zwar auch nachweisbar, aber wesentlich geringer ausgeprägt als beim Mongolismus (189); so stammten von 119 K-Patienten 21 (=17,6%) von Müttern über 40 Jahren, bei einer Häufigkeit von 4% Geburten von Müttern dieser Altersklasse in der Gesamtbevölkerung. Man kann wohl annehmen, daß die XXY-Konstitution oft auch durch Non-disjunction in der Spermatogenese entsteht. Während von abnormen XX-Eiern nur etwa 50%, nämlich die, die mit einem Y-Spermium zusammentreffen, zum XXY-Zustand führen, bewirken alle Non-disjunction-XY-Spermien - unabhängig vom Alter der Mutter - die Bildung von XXY-Zygoten.

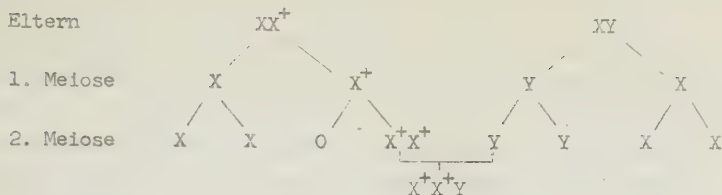
Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß uns bestimmte an das X-Chromosom gebundene Erbmerkmale bei der Analyse von Geschlechtsanomalien u.U. von Nutzen sein können. Aus der Beobachtung des Erbganges solcher Merkmale ergeben sich Hinweise auf den Entstehungsmechanismus chromosomaler Aberrationen durch meiotische Non-disjunction.

Nowakowski et al. (234) hatten - wie erwähnt - aus der Tatsache, daß sich unter ihren 34 K-Patienten 3 Rotgrünblinde fanden, auf das Vorhandensein nur eines X-Chromosoms bei diesen Fällen geschlossen, und dies schien durchaus folgerichtig zu sein. Heute, wo die Chromosomenkonstitution dieser Fälle mit 47/XXY feststeht, bieten sich folgende Interpretationsmöglichkeiten an (182). Für Fall 5, der eine farbenblinde, also für das Merkmal homozygote Mutter hatte:



Non-disjunction während der Oogenese, so daß beide X-Chromosomen in ein Ei gelangten.

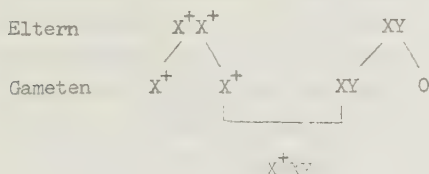
Die Fälle 12 und 19, deren beider Mütter Merkmalsträgerinnen gewesen sein müssen, können am einfachsten die Annahme einer Non-disjunction während der 2. Reifeteilung erklären:



Nach Stern 1959 (307) wäre als Entstehungsmodus auch Non-disjunction in der 1. meiotischen Teilung mit gleichzeitigem Crossing-over der Stelle des Gens denkbar, ein aus der allgemeinen Genetik bekanntes Phänomen.

Diese Fälle zeigen uns deutlich den Nutzen von Familienuntersuchungen. In allen drei Fällen können wir ohne weiteres auf eine Störung der Oogenese mit Bildung von XX -Eiern schließen; da die Väter in allen Fällen farbtüchtig waren (also XY), kann von ihnen also jeweils nur ein Y -Chromosom stammen.

Der umgekehrte Fall einer Störung in der Spermiogenese ist verständlicherweise mit Hilfe des Farbsehens noch nicht nachgewiesen worden. Ein farbtüchtiger K-Patient gibt im allgemeinen nicht Veranlassung zu einer derartigen Familienuntersuchung. Beweisend für eine Non-disjunction während der Spermiogenese wäre es, wenn man in einem solchen Fall einen normalen Vater und eine farbenblinde Mutter feststellte:



Den heute immer häufiger beobachteten Mosaikstrukturen liegen vermutlich in erster Linie Fehlteilungen während der Keimzellentwicklung zugrunde (Furchungs mosaik). Zuweilen deutet eine ausgeprägte Rechts-Links-Seitendifferenz auf eine relativ späte Non-disjunction in der Blastogenese hin. Erfolgt eine somatische Non-disjunction erst nach Bildung der Keimplatte (Entwicklungs mosaik), wird

Anteil abweichender Zellen am Ende der embryonalen Periode gering sein und zudem auf unbeschriebene Gebiete des Amors des Menschen beschränkt bleiben (31). Besonders das Knochenmark zeigt zur Ausbildung vgl. Wachstums mosaik. Dabei handelt es sich definitionsgemäß um postnatal z.B. nach Exposition gegen ionisierende Strahlen entstandene und auf das Blut- oder Organ der Entstehung (meist also das Knochenmark) beschränkte Mosaik (32).

Die durch eine zu späte Non-disjunction entstandenen neuen Zelltypen überwuchern und verdrängen u.U. ihre normalen Nachbarzellen. Ford (33) diskutiert z.B. die Möglichkeit, daß durch Non-disjunction oder durch Verlust eines Y-Chromosoms XX-Zellen im Knochenmark eines XX-Y-Patienten auftreten und schließlich im hämopoetischen Gewebe sogar zum herrschenden Zellstamm werden. Ein ähnlicher Mechanismus könnte zur Entstehung eines XO-IX-Turner-Mosaiks führen: nach Ford wahrscheinlich aus einer XO-Zygote durch Gewinn eines X-Chromosoms in einigen Zellen. Auch hier wären die normalen XX-Zellen gegenüber den XO-Zellen im Vorteil.

Die Entstehung von Mosaikstrukturen bereitet somit besondere Schwierigkeiten. Bei einem von Rough et al. (326) mitgeteilten Fall mit typischer Klinefelter-Symptomatik fand sich in den Blutzellen ein XX/XY-Mosaik, während Hautkulturen lediglich den Karyotypus XXY ergaben. Der Patient starb an chronischer myeloischer Leukämie. Andererseits fanden Kemp et al. (153) bei einem phänotypischen normal männlichen Mann (mit Exitus an akuter Leukämie) ein XXY/XY-Mosaik. Der jeweilige Endotypus dürfte von der Verteilung der Zellstammlinien in den Gonaden abhängen; vermutlich entsteht ein normaler Mann, wenn in den Hoden der Karyotyp 46/XY überwiegt (257).

Ob es sich bei dem auch von anderen Autoren (196) beobachteten Zusammentreffen von K.S. und Leukämie um mehr als ein zufälliges Ereignis handelt, kann auf der Grundlage der bisher bekannten Fälle nicht entschieden werden. Es ist auch das Vorkommen einer Leukämie bei Geschwistern von K-Patienten mitgeteilt worden (9).

Zur Frage der Entstehung der durch einfache Non-disjunction in der Meiose nicht zu erklärenden Polysomien lassen sich vorläufig nur Vermutungen anstellen. Wie die XXXX-Konstellation gegen die bei-

genden Erklärungsversuche angeführt (101, 255, 265):

1. Durch zwei aufeinander folgende meiotische Non-disjunctions in der Oogenese entsteht ein Oozyt 2. Ordnung mit der Konstitution XXXX. Bei Befruchtung durch ein Y-Spermatozoon resultiert eine XXXXY-Zygote.
2. Eine Störung der 1. und 2. meiotischen Anaphase der Eizelle kann auch zu einem XXX-Ei führen. Zusätzlich müßte dann beim Vater eine Non-disjunction während der 1. Reifeteilung eingetreten sein.
3. Zwei aufeinander folgende meiotische Non-disjunction in der Spermiogenese ($--\rightarrow XXX$) und zusätzlich einfache Non-disjunction in der Oogenese ($--\rightarrow XX$) ergeben eine XXXXY-Zygote.
4. Durch einfache meiotische Non-disjunction bei der Mutter oder beim Vater entsteht eine XXY-Zygote, die sich in zwei Tochterzellen mit der Konstitution XXXXY und YO teilt.
5. Entstehung der XXXXY-Konstitution durch zwei aufeinander folgende mitotische Non-disjunctions einer XY-Zygote.

Es ist vorläufig nicht möglich, sich auf eine dieser Hypothesen festzulegen. Jedoch möchte man mit Fraser et al. (101) den einfacheren Vorzug geben, d.h. jenen Hypothesen, die nur mit Teilungsstörungen im Sinne einer Non-disjunction in einer Keimlinie rechnen. Bisher ist bei einer Reihe von Fällen vergeblich versucht worden, mit Hilfe der X-chromosomalen Blutgruppe Xg^a die mütterliche oder väterliche Herkunft der X-Chromosomen aufzudecken: Patient und Eltern hatten jeweils den gleichen Befund, und zwar in vier Fällen (5, 18, 71, 265) $Xg(a+)$, in einem weiteren (18) $Xg(a-)$.

Bisher zeigten Geschwister von Patienten mit XXXXY-Konstitution keine Chromosomenanomalien. Insofern findet sich also kein Hinweis auf eine besondere Tendenz zu Non-disjunctions in der Gametogenese der Eltern. In der von Miller et al. (210) beschriebenen Familie fanden sich allerdings außer dem XXXXY-Patienten noch zwei weitere Mitgl., der mit aneuploider Chromosomenkonstitution (Trisomie 21). Auch sonst ist wiederholt innerhalb einer Familie eine Kombination von K.S. und Mongolismus beobachtet worden (25, 222, 339).

Im Zusammenhang mit der Frage nach den kausalen Beziehungen zwischen Chromosomenanomalie und Phänotyp, damit der Frage nach der pathogenetischen Bedeutung der Chromosomenanomalien verdienen Fälle von doppelter, insbesondere autosomal-gonosomal Aneuploidie besondere Beachtung. So sind eine Reihe von XXY-Klinefelter-Fällen bekannt geworden, bei denen gleichzeitig eine Trisomie 21 vorlag (92b, 124, 142, 177, 179, 256). Diese Beispiele doppelter Aneuploidien geben Aufschluß über die Penetranz und Expressivität der Chromosomenanomalien. Offenbar überwiegt die autosomale Komponente und bestimmt weitgehend den Phänotyp der Trisomie-21-XXY-Konstitution (256). Ob solche doppelten Aneuploidien durch simultan oder sukzessiv auftretende Non-disjunctions verursacht werden, ist heute noch nicht zu entscheiden.

Pliess 1962 (257) weist mit Recht darauf hin, daß bei Bewertung der Chromosomenbefunde große Vorsicht geboten ist. Nach Hayward und Bower 1961 (zit. nach Pliess) sind folgende Beziehungen zwischen Chromosomenanomalie und Phänotypus denkbar: "1. Es kann eine zufällige Kombination vorliegen. 2. Die Chromosomenanomalie kann lediglich ein phänotypisches Merkmal im Chromosomenbereich bei andersartig lokalisierter Störung der genetischen Balance sein. 3. Die Chromosomenanomalie kann insofern die genetische Balance stören und damit die Ursache des pathologischen Phänotypus bei dem betreffenden Individuum sein. 4. Eine nur bedingt pathogene Wirkung der Chromosomenanomalie kommt erst dann zur Wirkung, wenn die Interferenz mit dem übrigen Genom oder mit den peristatischen Einflüssen während der Karyogenese zu ungünstigen Gesamtbedingungen für die Entwicklung des Individuums führt."

Diese Gesichtspunkte müssen besonders auch bei Fällen von Intersexualität berücksichtigt werden, bei denen bereits die klinische Beurteilung vielfach unsicher ist und zur exakten Diagnosestellung oft die Laparotomie bzw. Gonadenbiopsie notwendig ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von eigenen klinischen Beobachtungen und zytologisch-zytogenetischen Untersuchungsergebnissen und unter eingehender Berücksichtigung der Literatur wird ein Überblick über die Entwicklung, den heutigen Stand und die Problematik klinischer Chromosomenforschung und -diagnostik gegeben.

Es wird über sechs Patienten mit echtem (chromatin-positivem) Klinefelter-Syndrom berichtet. Chromosomenanalysen an Blutzellen ergaben jeweils einen 47/XXY-Karyotyp. Zwei weitere Patienten mit Klinefelter-Symptomatik konnten aufgrund des chromatin-negativen Kerngeschlechts und des normal männlichen Chromosomensatzes mit den Geschlechtschromosomen XY der sog. idiopathischen Tubulussklerose ("falsches" Klinefelter-Syndrom) zugeordnet werden. Abbildungen und Tabellen ergänzen und erläutern die Befunde.

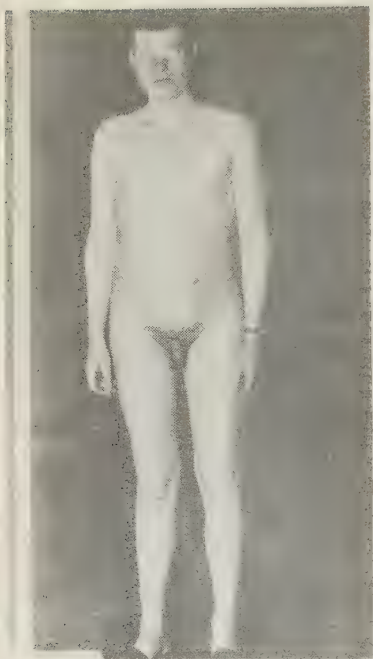


Abb. 1

Patient R.A.

Abb. 1a



Abb. 1b

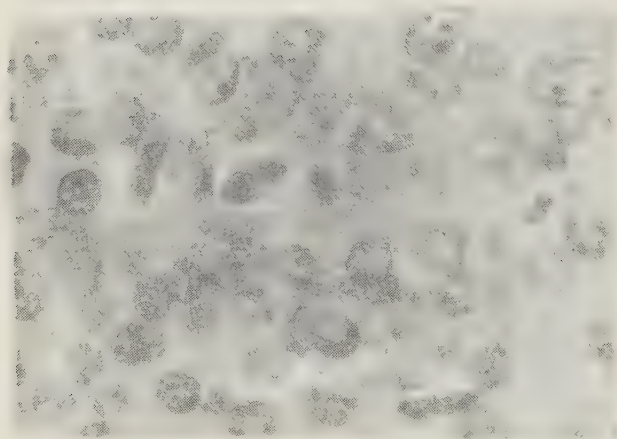
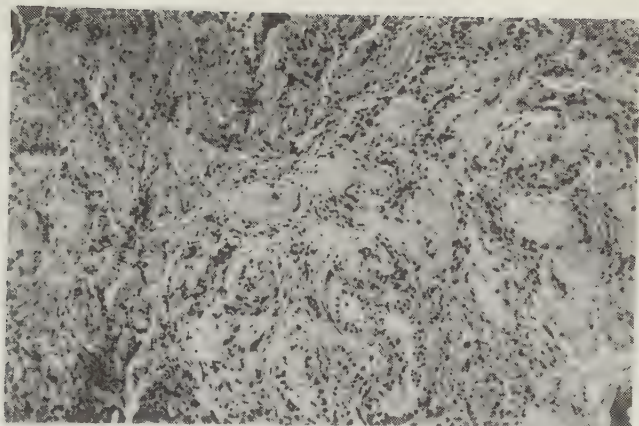
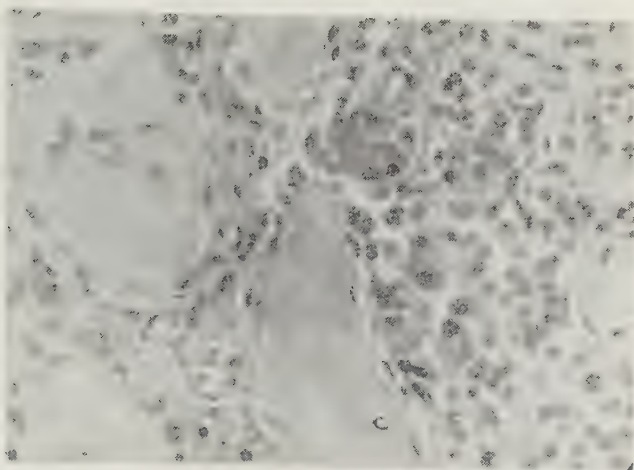


Abb. 1c: Positiver Chromatinbefund an Leydig-Zellen.
H. E. Färbung. Vergr. 1:200

[illegible]

1905
 1906



Abb. 17. Mitose.



Abb. 18. Karyotypus.

Abb. 2

... ..

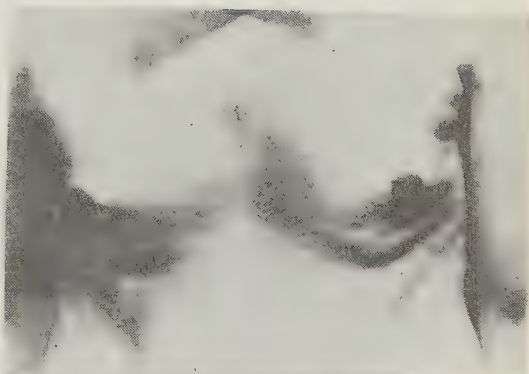
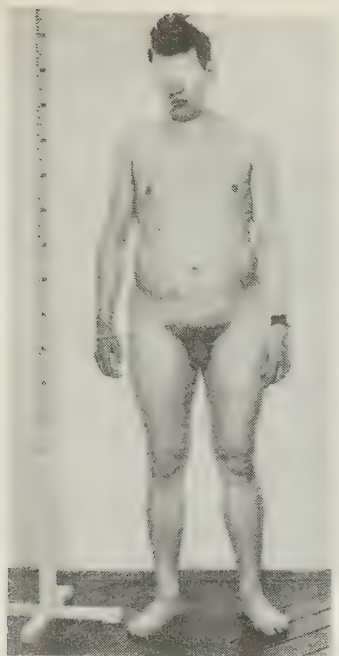


Abb. 2a

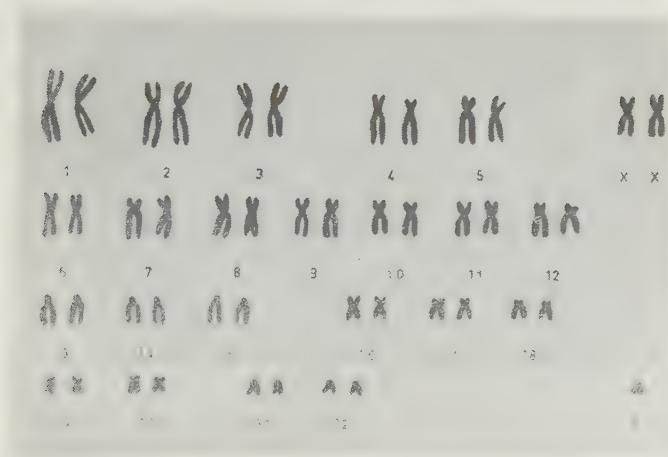


Abb. 2c. Karyotyp 47/XXY

Abb.3

Patient B.J.

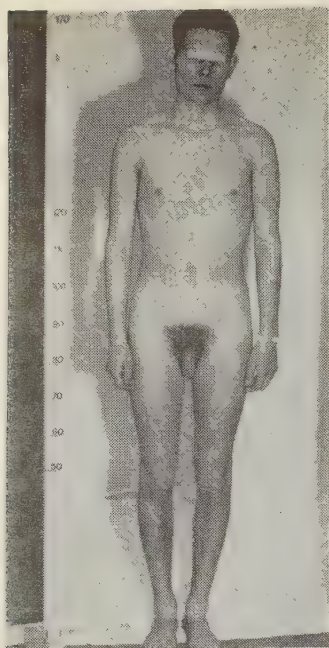


Abb.3a



Abb.3b

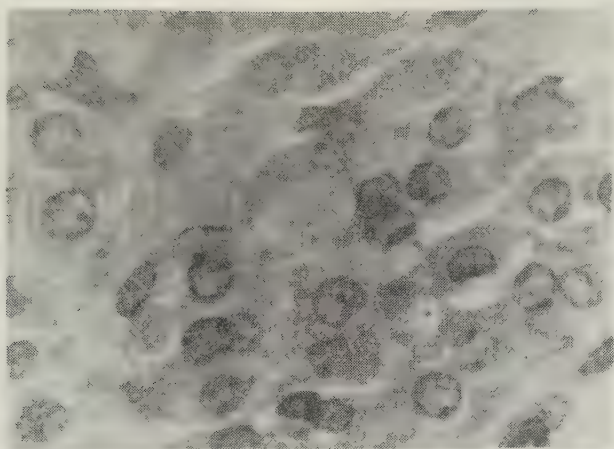


Fig. 1. Microscopic view of the tissue section stained with hematoxylin and eosin. Magnification: 100x. (H. J. Harshbarger, U.S. 11.)

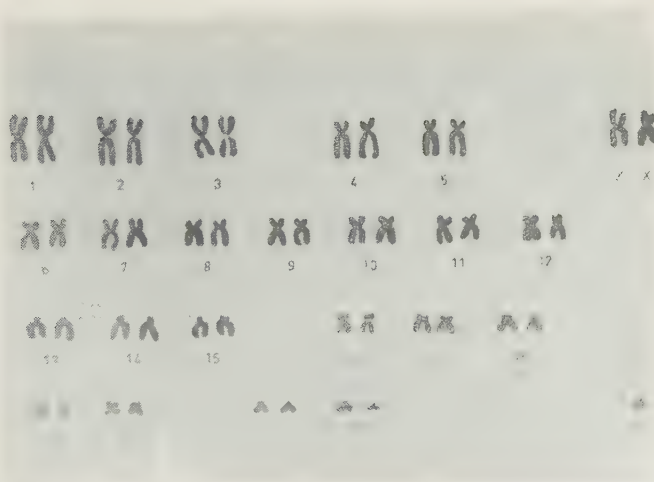


Abb.4
Patient W.M.

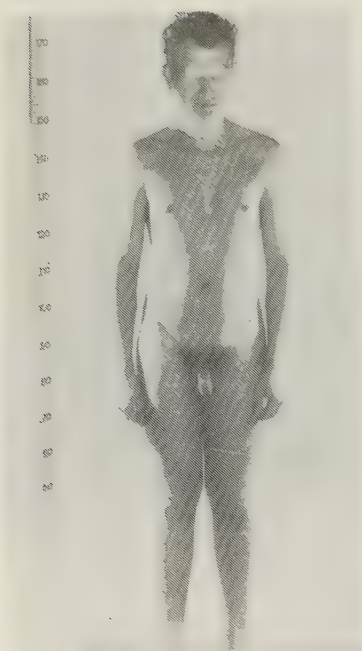


Abb.4a

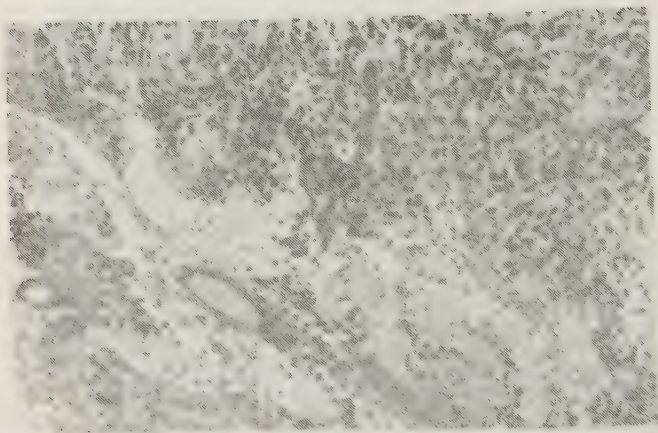


Abb.5. Makroskopische Aufnahme von W.M. 1971.
Zeigt die charakteristischen Zellen.
"Pigment" (Pigmentzellen).

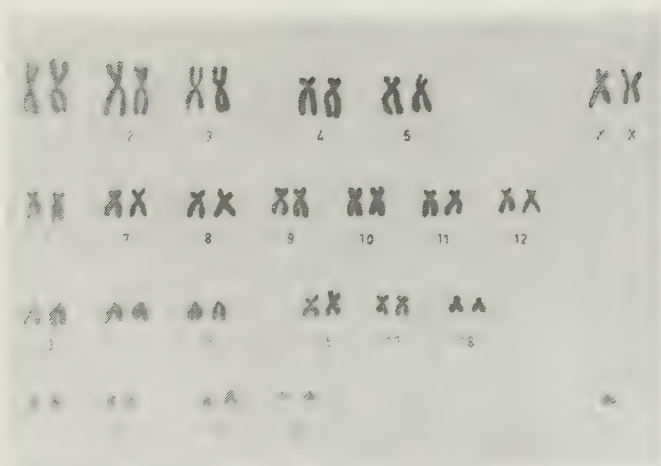
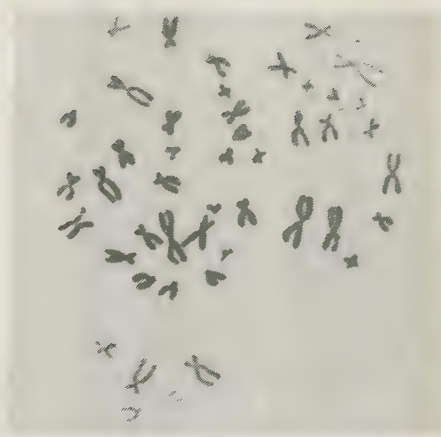


Abb. 6
Patient 111.

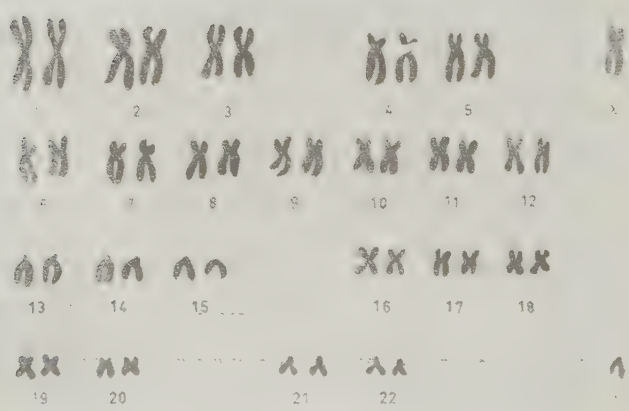
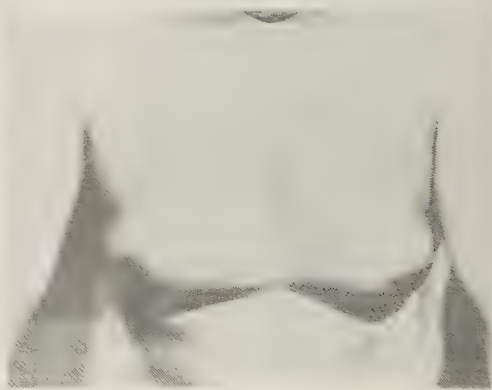
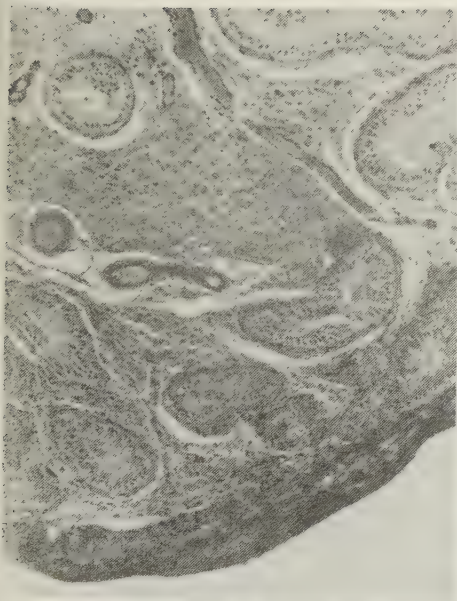
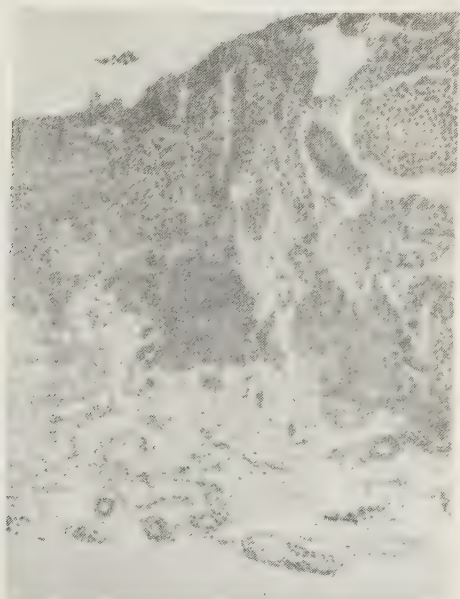


Abb. 6c. Normal männlicher Karyotyp (46/XY).



Micrograph showing a cross-section of a biological specimen, likely a plant stem or root, with visible cellular structures and vascular bundles.



Micrograph showing a cross-section of a biological specimen, likely a plant stem or root, with visible cellular structures and vascular bundles.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Achenbach, W., Ernst, W.: Beitrag zur Problematik des Klinefelter-Syndroms. Klin.Wschr. 1957, 380.
2. Anders, G., Prader, A., Hauschteck, E., Schärer, K., Siebenmann, R.E., Heller, R.: Multiples Sexchromatin und complex-chromosomales Mosaik bei einem Jungen mit Idiotie und multiplen Mißbildungen. Helv.paediat. Acta 15, 515 (1960)
3. Assis, L.M.de, Epps, D.R., Bottura, C., Ferrari, J.: Chromosomal constitution and nuclear sex of a true hermaphrodite. Lancet 1960 II, 129.
4. Atkins, L., Bock, J.A., Gustavson, K.-H., Hansson, O., Hjelm, M.: A case of XXXY sex chromosome anomaly with autoradiographic studies. Cytogenetics 2, 208 (1963).
5. Atkins, L., Connelly, J.P.: XXXY sex-chromosome anomaly. Amer.J.Dis. Child. 106, 514 (1963).
6. Atkins, L., Engel, E.: Absence of the Y chromosome (XO sex-chromosome constitution) in a human intersex with an extraabdominal testis. Lancet 1962 II, 20.
7. Atkins, L., Taft, P.D., Dalal, K.P.: Asynchronous DNA synthesis of sex chromatin in human interphase nuclei. J.Cell Biol. 15, 390 (1962).
8. Augustine, J.R., Jaworski, Z.F.: Unusual testicular histology in "true" Klinefelters's syndrome. Arch.Path. 66, 159 (1958).
9. Baikie, A.G., Buckton, K.E., Court Brown, W.M., Harnden, D.G.: Two cases of leukaemia and a case of sex chromosome abnormality in the same sibship. Lancet 1961 II, 1003.
10. Balze, F.A.de la, Gurtmann, A.I., Janchez, M., Garrido, C.M., Arrillaga, F.: Etiopathogénie des lésions testiculaires dans le syndrome de Klinefelter avec chromatine sexuelle positive. Ann. Endocr.(Paris) 24, 1 (1963).
11. Barr, M.L.: An interim note on the application of the skin biopsy test of chromosomal sex to hermaphrodites. Surg.Gynec. Obstet. 99, 184 (1954).
12. Barr, M.L.: Morphology of epidermal nuclei in hermaphrodites. Anat. Rec. 118, 280 (1954).
13. Barr, M.L.: Das Geschlechtschromatin. In Overzier, C.,: Die Intersexualität, S.50, Thieme, Stuttgart 1961.
14. Barr, M.L., Bertram, E.G.: A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of nuclear satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. Nature (London) 163, 576 (1949).
15. Barr, M.L., Bertram, E.G., Lindsay, H.A.: The morphology of the nerve cell nucleus, according to sex. Anat. Rec. 107, 283 (1950).
16. Barr, M.L., Carr, D.H.: Sex chromatin, sex chromosomes, and sex anomalies. Canad. Med.Ass.J.83, 979 (1960).
17. Barr, M.L., Carr, D.H., Morishima, A., Grumbach, M.M.: An XY sex chromosome mosaicism in a mentally defective male patient. J.Ment.Def.Res.6, 65 (1962).
18. Barr, M.L., Carr, D.H., Fox, J.F., Wilson, R.A., Carr, D.H., Jacobson, T.S., Miller, J.R., Lewis, M., Chown, B.: The XXXY sex chromosome abnormality. Canad.Med.Ass.J.87, 891 (1962).

19. Barr, M.L., Carr, D.H., Soltan, H.C., Wiens, R.G., Plunkett, E.R.: The XYY variant of Klinefelter's syndrome. *Canad. Med. Ass. J.* 91, 575 (1964).
20. Barr, M.L., Shaver, E.L., Carr, D.H., Plunkett, E.R.: The chorionic-positive Klinefelter syndrome among patients in mental deficient hospitals. *J. Ment. Def. Res.* 4, 89 (1960).
21. Bateman, J.F.: Maternal and paternal non-disjunction as the source of sex chromosome unbalance. *Lancet* 1962 II, 1383.
22. Benda, C.E., Barton, G., Hirsch, B.: Chromosomenstudien an zwei Fällen von Klinefelter-Syndrom. *Med. Welt* 1962, 1605.
23. Bender, M.A.: X-ray induced chromosome aberrations in normal diploid human tissue cultures. *Science* 126, 974 (1957).
24. Bender, M.A., Gooch, P.C.: An unusually long human Y chromosome. *Lancet* 1961 II, 463.
25. Benirschke, K., Brownhill, L., Hoefnagel, D., Allen, F.R.: Langaon Down anomaly (mongolism) with 21/21 translocation and Klinefelter syndrome in the same sibship. *Cytogenetics* 1, 75 (1962).
26. Berblinger, W.: Hypophysenveränderungen bei schweren Adipositas und Fibrosen der Hoden. *Endokrinologie* 14, 73 (1934).
27. Bergemann, E.: Geschlechtschromatinbestimmungen an Neugeborenen. *Schweiz. Med. Wschr.* 91, 292 (1961).
28. Bergman, S., Bjersing, L., Reitalu, J.: A mentally defective male with Klinefelter's syndrome and probable XYY/XXY mosaicism. *Cytogenetics* 2, 280 (1963).
29. Bergman, S., Reitalu, J., Nowakowski, H., Lenz, W.: The chromosomes in patients with Klinefelter-Syndrome. *Ann. Hum. Genet. (London)* 24, 81 (1960).
30. Beutler, E., Baluda, M.C.: The separation of glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficient erythrocytes from the blood of heterozygotes for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1960 I, 189.
31. Beutler, E., Yey, M., Fairbanks, V.F.: The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: Studies using the gene for G-6-PD-Deficiency as a marker. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 48, 9 (1961).
32. Bishop, A., Blank, C.E., Hunter, H.: Heritable variation in the length of the Y chromosome. *Lancet* 1962 II, 18.
33. Bishop, P.M.F., Polani, P.E., Lessof, M.H.: Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1956 II, 843.
34. Blank, C.E., Bishop, A., Caley, J.P.: Example of XY/XO mosaicism. *Lancet* 1960 II, 1450.
35. Blank, C.E., Zachary, R.B., Bishop, A.M., Emery, J.L., Demmest, C.G., Bond, J.H.: Chromosome mosaicism in a hermaphrodite. *Brit. Med. J.* 2, 90 (1964).
36. Bloise, W., Assis, L.M.de, Bottura, C., Ferrari, J.: Gonadal dysgenesis (Turner's syndrome) with male phenotype and XO chromosomal constitution. *Lancet* 1960 II, 1059.

37. Bönni, P.: Das echte Klinefelter-Syndrom im Pubertätsalter und seine Beziehungen zu Debität und Mißbildungen. Diss. Zürich 1958, 23 S.
38. Böök, J.A., Fraccaro, M., Lindsten, J.: Cytogenetical observations in mongolism. Acta paediatr. (Stockh.) 48, 453 (1959).
39. Böök, J.A., Santesson, B.: Nuclear sex in triploid XXY human cells. Lancet 1961 II, 318.
40. Borelli, S., Doepfmer, R., Heinke, E.: Fertilitätsstörungen beim Manne. Handb. der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk VI. Teil III. Herausgeg. von A. Marchionini. Springer, Berlin-Heidelberg-Göttingen 1960.
41. Bottura, C., Ferrari, I.: Male pseudohermaphroditism with XO chromosomal constitution or bone-marrow cells. Brit. Med. J. 1962 II, 1100.
42. Bradbury, J.T., Bunge, R.G., Boccabella, R.A.: Chromatin test in Klinefelter's syndrome. J. Clin. Endocrinol. 16, 689 (1956).
43. Bray, P., Sr. Ann Josephine.: An XXXYY sex-chromosome anomaly. Report of a mentally deficient male. J. Amer. Med. Ass. 184, 179 (1963).
44. Breg, W.R., Castilla, E.E., Miller, O.J., Cornwell, J.G.: Sex chromatin and chromosome studies in 1, 562 institutionalized mental defectives. J. Pediatr. 63, 738 (1963).
45. Bregman, R.U., Bregman, E.T., Cushner, G.B., Woods, F.M.: Chromosome analysis, nuclear sex, endocrine and clinical studies of a true hermaphrodite. J. of Urol. 89, 475 (1963).
46. Bridges, C.B.: Non-disjunction of the sex chromosomes in Drosophila. J. Exp. Zool. 15, 587 (1913).
47. Bridges, C.B.: Triploid intersexes in Drosophila melanogaster. Science 54, 252 (1921).
48. Duckton, K.A.: Zit. nach Harnden u. Jacobs, 1961 (128).
49. Bunge, R.G., Bradbury, J.T.: A 10-year-old boy with a positive sex chromatin test. J. Urol. 78, 775 (1957).
50. Carpentier, P.J.: Diagnostic du sexe génétique par l'étude du frottis vaginal et uretral. Bull. Soc. Royal Belge Gynéc. Obstétr. 26, 21 (1956).
51. Carpentier, P.J., Stolte, L.A.M., Visschers, G.P.: Sexing nuclei. Lancet 1955 II, 874.
52. Carpentier, P.J., Stolte, L.A.M., Vissoners, G.P.: Determination of genetic sex by the vaginal smear. J. Clin. Endocrinol. 16, 155 (1956).
53. Carr, D.H., Barr, M.L., Plunkett, E.R.: A probable XXYY sex determining mechanism in a mentally defective male with Klinefelter's syndrome. Canad. Med. Ass. J. 84, 873 (1961).
54. Carr, D.H., Barr, M.L., Plunkett, E.R., Grambaen, M.M., Morikawa, A., Chu, E.H.Y.: An XXYY sex chromosome constitution in Klinefelter subjects with duplicated sex chromatin. J. Clin. Endocrinol. 21, 491 (1961).
55. Castro, N.M. de, Sasso, R. da S., Trench, U.S., Kerbaux, J.: Sex diagnosis by the nuclear structure of the cells of human urinary sediment. Lancet 1957 II, 565.

56. Chapelle, A. de la, Hortling, H.: Frekvensen av Klinefelter's Syndrome och gonadal dysgenesie vid oligofreni. Nord.Med. 63, 256 (1960).
57. Chapelle, A. de la, Hortling, H.: Cytogenetic and clinical observations in male hypogonadism. Acta endocrinol. (Kbh.) 44, 165 (1963).
58. Chapelle, A. de la, Hortling, H., Niemi, M., Wennström, J.: XX sex chromosomes in a human male. First case. Acta Med. Scand. Suppl. 412 (1964).
59. Chu, E. H. Y., Giles, N. H.: Human chromosome complements in normal somatic cells in culture. Amer. J. Hum. Genet. 11, 63 (1959).
60. Coenegracht, J., Levy, I. S., Zahn, H. O. van der, Vries, H. R. de: Het genetische gaslacht bij lijders aan het syndroom van Klinefelter. Reifenstein en Albright. Ned. Tijdschr. v. geneesk. 101, 1605 (1957).
61. Conen, P. E., Bailey, J. D., Allemang, W. H., Thompson, D. W., Ezrin, C.: A probable partial deletion of the Y chromosome in an intersex patient. Lancet 1961 II, 294.
62. Court Brown, W. M., Harnden, D. G., Jacobs, P. A., Maclean, N., Mantle, D. J.: Abnormalities of the sex chromosome complement in man. Med. Res. Council: Special Report Series No. 305, London 1964.
63. Court Brown, W. M., Jacobs, P. A., Doll, R.: Interpretation of chromosome counts made on bone-marrow cells. Lancet 1960 I, 160.
64. Crawford, M. d' A.: Chromosomal mosaicism in a case of Klinefelter's syndrome associated with thalassaemia. Ann. Hum. Genet. (London) 25, 153 (1961).
65. Crooke, A. C., Hayward, M. D.: Mosaicism in Klinefelter's Syndrome. Lancet 1960 I, 1198.
66. Crossfield, J. H.: True hermaphroditism: Including a case with chromosome analysis. J. of Urol. 88, 674 (1962).
67. Davidson, W. M., Smith, D. R.: A morphological sex difference in the polymorphonuclear neutrophil leucocytes. Brit. Med. J. 1954 II, 6.
68. Davidson, W. M., Smith, D. R.: Nuclei and sex. Post-Grad. Med. J. 32, 578 (1956).
69. Davidson, W. M., Smith, D. R.: The neutrophil sex nodules in the Klinefelter's syndrome. In: Symposium on Nuclear Sex, p. 93. Heinemann, London 1958.
70. Davies, I. S.: Buccal smear surveys for sex chromatin. Brit. Med. J. 1963 I, 1541.
71. Day, R. W., Levinson, J., Larson, W., Wright, St. W.: An XXXY male. Case report and review. J. Pediatr. 63, 589 (1963).
72. Dewhurst, C. J., Warrack, A. J., Casey, M. D.: An XX hermaphrodite with male social sex. Brit. Med. J. 1963 II, 221.
73. Dobzhansky, T., Bridges, C. B.: The reproductive system of triploid intersexes in *Drosophila melanogaster*. Amer. Naturalist 62, 425 (1928).
74. Edwards, J. H.: Barr bodies. Lancet 1961 I, 616.
75. Edwards, J. H., Young, R. B.: Chromosome analysis from small volumes of blood. Lancet 1961 II, 48.

76. Ellis, J.R., Miller, O.J., Penrose, L.S., Scott, G.E.B.: A male with XYY chromosomes. *Ann. Hum. Genet.* 25, 145 (1961).
77. Emery, J.L., McMillan, M.: Observations on the female sex chromatin in human epidermis and on the value of skin biopsy in determining sex. *J. Path. Bact.* 68, 17 (1954).
78. Eskeland, V.: Determination of genetic sex by examination of epithelial cells in urine. *Acta endocrinol. (Kbh.)* 23, 246 (1956).
79. Ferguson-Smith, M.A.: Chromatin-positive Klinefelter's syndrome (primary microorchidism), in a mental-deficiency hospital. *Lancet* 1958 I, 928.
80. Ferguson-Smith, M.A.: The prepubertal testicular lesion in chromatin-positive Klinefelter's syndrome (primary micro-orchidism) as seen in mentally handicapped children. *Lancet* 1959 I, 219.
81. Ferguson-Smith, M.A.: Sex chromatin anomalies in mentally defective individuals. *Acta Cytol. (Philad.)* 6, 73 (1962).
82. Ferguson-Smith, M.A.: Chromosome abnormalities as a cause of human infertility. *Fertility and Sterility* 13, 34 (1962).
83. Ferguson-Smith, M.A., Handmaker, S.D.: Observations on the satellited human chromosomes. *Lancet* 1961 I, 638.
84. Ferguson-Smith, M.A., Johnston, A.W., Weinberg, A.N.: The chromosome complement in true hermaphroditism. *Lancet* 1960 II, 126.
85. Ferguson-Smith, M.A., Johnston, A.W., Handmaker, S.D.: Primary asmetia and microorchidism associated with an XXY sex-chromosome constitution. *Lancet* 1960 II, 184.
86. Ferguson-Smith, M.A., Lennox, B., Mack, W.S., Stewart, J.S.S.: Klinefelter's Syndrome frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex. *Lancet* 1957 II, 167.
87. Forbes, A.F.: Fingerprints and palmprints (dermatoglyphics) and palmar-flexion creases in gonadal dysgenesis pseudogynoparatyroidism and Klinefelter's syndrome. *New Engl. J. Med.* 270, 1268 (1964).
88. Ford, C.E.: Methods in Human Cytogenetics. In: *Methodology in Human Genetics* (ed. Burdette, W.J.). Columbia Univ. Press, New York 1961.
89. Ford, C.E.: Die Zytogenese der Intersexualität des Menschen. In Overzier, C.: *Die Intersexualität*, S. 90, Thieme, Stuttgart 1961.
90. Ford, C.E., Hamerton, J.L.: The chromosomes in man. *Nature (London)* 178, 1020 (1956).
91. Ford, C.E., Jacobs, P.A., Lajtha, L.G.: Human somatic chromosomes. *Nature (London)* 181, 1565 (1958).
- 92a. Ford, C.E., Jones, K.W., Poland, P.E., Almeida, J.C. de, Briggs, J.H.: A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959 I, 711.
- 92b. Ford, C.E., Jones, K.W., Miller, O.J., Mittwoch, U., Penrose, L.S., Ridler, M., Shapiro, A.: The chromosomes in a patient showing both mongolism and Klinefelter syndrome. *Lancet* 1959 I, 709.
93. Ford, C.E., Polani, P.E., Briggs, J.H., Bishop, P.M.S.: A presumptive human XXY/XX mosaic. *Nature (London)* 183, 1030 (1959).
94. Fraccaro, M., Zallinger, A., Lindsten, J.: A child with 49 chromosomes. *Lancet* 1960 II, 899.

95. Fraccaro, M., Lindsten, J.: A child with 49 chromosomes. *Lancet* 1960 II, 1303.
96. Fraccaro, M., Kaijser, K., Lindsten, J.: Chromosome complement in gonadal dysgenesis (Turner's Syndrome). *Lancet* 1959 I, 886.
97. Fraccaro, M., Kaijser, K., Lindsten, J.: Somatic chromosome complement in continuously cultured cells of two individuals with gonadal dysgenesis. *Ann.Hum.Genet.* (London) 24, 45 (1960).
98. Fraccaro, M., Klinger, H.P., Schutt, W.: A male with XXXY sex chromosomes. *Cytogenetics* 1, 52 (1962).
99. Fraccaro, M., Lindsten, J.: Observations on the so-called sex chromatin in human somatic cells cultivated in vitro. *Exp.Cell.Res.* 17, 596 (1959).
100. Fraccaro, M., Taylor, A., Bodian, M., News, G.H.: A human intersex ("True hermaphrodite") with XX/XaY/XXYY sex chromosomes. *Cytogenetics* 1, 104 (1962).
101. Fraser, J.H., Boyd, E., Lennox, B., Dennison, W.W.: A case of XXXY Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1961 II, 1064.
102. Erdland, A., Ulrich, K.: Apparent fertility in a male with an XYY-chromosome constitution. *Human Chromosome Newsletter* 8, 12 (1962).
103. Fuchs, F., Rife, P.: Antenatal sex determination. *Nature* (London) 177, 330 (1956).
104. Fuller, R.W., Weber, A.N.: Hypertelorism in association with chromatin sex abnormality in two siblings. *Amer.J.Ment.Defic.* 56, 844 (1962).
105. Gartler, S.M., Waxman, S.H., Giolet, S.H.: An XX/XY human hermaphrodite resulting from double fertilisation. *Proc.Nat.Acad.Sci.* 46, 898 (1961).
106. German, J.L.: III. DNA synthesis in human chromosomes. *Trans.N.Y.Acad.Sci.* 24, 395 (1962).
107. German, J.L., Bearn, A.G., McGovern, J.H.: Chromosomal studies of three hermaphrodites. *Amer.J.Med.* 33, 83 (1962).
108. Giolet, S.H., Gartler, S.M., Waxman, S.H.: Blood group studies on the family of an XX/XY hermaphrodite with generalized tissue mosaicism. *Amer.J.Hum.Genet.* 15, 62 (1963).
109. Gilbert, C.W., Muldal, S., Lajtha, L.G., Rowley, J.: Time sequence of human chromosome duplication. *Nature* (London) 195, 869 (1962).
110. Gilbert-Dreyfus, Savoie, J.C., Sebaoun, J., Belaisch, J., Thiriez, H.: Découverte d'un sexe génétique féminin chez un mâle hypoandre présentant les critères d'un syndrome de Klinefelter. *Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. (Paris)* 72, 650 (1956).
111. Gilbert-Dreyfus, Sebaoun, J., Belaisch, J.: La maladie de Klinefelter. *Rev.Praticien* 1958, 2125.
112. Goldschmidt, R.: Erbliehkeitsstudien an Schmetterlingen. I. Untersuchungen über die Vererbung der sekundären Geschlechtscharaktere und des Geschlechts. *Z.ind.Abst.u.Vererb.* 7, 1 (1912).
113. Gordon, R.R., O'Gorman, F.J.P., Dewhurst, C.J., Blank, C.E.: Chromosome count in a hermaphrodite with some features of Klinefelter's Syndrome. *Lancet* 1960 II, 736.
114. Greene, R., Matthews, D., Hughesdon, P.E., Howard, A.: Further note on the cytological findings in a case of true hermaphroditism. *Brit.J.surg.* 41, 548 (1954).

115. Gelboff, S.I., Lawrence, R.: The chromosomal etiology of congenital defects. *Amer.J.Med.* 30, 544 (1961).
116. Gropp, A., Odunjo, F., Hornstein, O.: Chromosomenuntersuchungen an Blutzellen bei männlichem Hypogonadismus. *Klin.Wschr.* 40, 255 (1962).
117. Grumbach, M.M., Blanc, W.A., Engle, E.T.: Sex chromatin pattern in seminiferous tubule dysgenesis and other testicular disorders: Relationship to true hermaphroditism and to Klinefelter's syndrome, with a review of gonadal ontogenesis. *J.Clin.Endocrinol.* 17, 703 (1957).
118. Grumbach, M.M., Engle, E.T., Blanc, W.A., Barr, M.L.: The sex chromatin pattern in testicular disorders: Relationship to pathogenesis and to true hermaphroditism. *J.Clin.Endocrinol.* 16, 923 (1956).
119. Grumbach, M.M., Morishima, A.: Sex chromatin and sex chromosomes: On the origin of sex chromatin from a single X chromosome. *Acta Cytol. (Philad.)* 6, 46 (1962).
120. Grumbach, M.M., Morishima, A.: An XXX, XX/XO sex chromosome constitution in gonadal dysgenesis and other examples of sex chromosome mosaicism in man. *Amer.J.Hum.Genet.* 14, 22 (1962).
121. Grumbach, M.M., Morishima, A., Chu, E.H.Y.: On the sex chromatin and the sex chromosomes in sexual anomalies in man: Relation to origin of the sex chromatin. *Acta endocrinol.* 35 (Suppl. 51), 633 (1960).
122. Halbrecht, I.: Nuclear sex determination in azoospermic adults and in newborns with hypospadias. *Fertility a. Sterility* 11, 112 (1960).
123. Hamada, H.: Klinefelter-Syndrom mit chromatin-positivem Leukocyten-test. *Med.Klin.* 54, 1994 (1959).
124. Hamerton, J.L., Jagiello, G.M., Kirman, B.H.: Sex-chromosome abnormalities in a population of mentally defective children. *Brit.Med.J.* 1962 I, 220.
125. Harnden, D.G.: A human skin culture technique used for cytological examination. *Brit.J.Exper.Path.* 41, 31 (1960).
126. Harnden, D.G.: Nuclear sex in triploid XXY human cells. *Lancet* 1961 II, 488.
127. Harnden, D.G., Armstrong, C.N.: The chromosomes of a true hermaphrodite. *Brit.Med.J.* 1959 II, 1287.
128. Harnden, D.G., Jacobs, P.A.: Cytogenetics of abnormal sexual development in man. *Brit.Med.Bull.* 17, 206 (1961).
129. Harnden, D.G., Stewart, J.S.S.: The chromosomes in a case of pure gonadal dysgenesis. *Brit.Med.J.* 2, 1285 (1959).
130. Harrer, G.: Kasuistischer Beitrag zur Pathogenese des Klinefelter-Syndroms. *Wien.klin.Wschr.* 1958, 280.
131. Hauschteck, E., Kobel, H.R.: XX-XY und ZW-ZZ. Geschlechtschromosomen bei Vertebraten. *Panorama (Sandoz)* Nov. 1963, S.5.
132. Heitz, E.: Die Nucleal-Quetschmethode. *Ber.d.bot.Ges.* 53, 870 (1936).
133. Heller, C.G., Nelson, W.O.: Hyalinization of the seminiferous tubules associated with normal or failing Leydig-cell function. Discussion of relationship to eunuchoidism, gynecomastia, elevated gonadotrophins, depressed 17-ketosteroids and estrogens. *J.Clin.Endocrinol.* 5, 1 (1945).

134. Heller, C.G., Nelson, W.O.: Classification of male hypogonadism and a discussion of the pathologic physiology, diagnosis and treatment. *J. Clin. Endocrinol.* 8, 345 (1948).
135. Hienz, H.A.: Die Zellkernmorphologische Geschlechtererkennung in Theorie und Praxis. Hühig, Heidelberg 1959.
136. Hirschhorn, K., Decker, W.H., Cooper, H.L.: Human intersex with chromosome mosaicism of type XY-XO. Report of a case. *New Engl. J. Med.* 263, 1044 (1960).
137. Holub, D.A., Grumbach, M.M., Jailer, J.W.: Seminiferous tubule dysgenesis (Klinefelter's syndrome) in identical twins. *J. Clin. Endocrinol.* 18, 1359 (1958).
138. Hornstein, O.: Das sog. Klinefelter-Syndrom. *Z. Haut-u. Geschl.-Kr.* 28, 260 (1960).
139. Hsu, T.C.: Mammalian chromosomes in vitro. I. The karyotype of man. *J. Hered.* 43, 167 (1952).
140. Hsu, T.C., Pomerat, C.M.: Mammalian chromosomes in vitro. II. A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture. *J. Hered.* 44, 23 (1953).
141. Hungerford, D.A., Donnelly, A.J., Nowell, P.C., Beck, S.: The chromosome constitution of a human phenotypic intersex. *Amer. J. Hum. Genet.* 11, 215 (1959).
142. Hustinx, T.W.J., Eberle, P., Geerts, J.S., Ten Brink, J., Woltring, L.M.: Mongeloid twins with 48 chromosomes (AA+A21 XXV). *Ann. Hum. Genet.* 25, 111 (1961).
143. Israelsohn, J.J., Taylor, A.I.: Chromatin-positive presumed Klinefelter Syndrome: Survey of boys in London Schools for educationally subnormal children. *Brit. Med. J.* 1961 I, 633.
144. Jackson, W.P.U., Shapiro, B.G., Uys, C.J., Hoffenberg, R.: Primary male hypogonadism with female nuclear sex. *Lancet* 1956 II, 857.
145. Jacobs, P.A., Baikie, A.G., Court-Brown, W.M., MacGregor, T.N., Maclean, N., Harnden, D.G.: Evidence for the existence of the human "super female". *Lancet* 1959 II, 423.
146. Jacobs, P.A., Harnden, D.G., Buckton, K.E., Court-Brown, W.M., King, M.J., McBride, J.A., Mac Gregor, T.N., Maclean, N.: Cytogenetic studies in primary amenorrhoea. *Lancet* 1961 I, 1185.
147. Jacobs, P.A., Strong, J.A.: A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature (London)* 183, 302 (1959).
148. Jirasek, J., Raboch, J.: Über das Sex-Chromatin bei Männern mit somato-sexuellen Entwicklungsstörungen. *Endokrinologie* 35, 1 (1957).
149. Jost, A.: Recherches sur la différenciation sexuelle d'embryon de lapin. 3. Rôle des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* 36, 271 (1947).
150. Judge, D.L.C., Thompson, J.S., Wilson, D.R., Thompson, M.W.: XY/XO mosaicism. *Lancet* 1962 II, 407.
151. Kaijser, K.: Kinschromosomenanomalien XXXY (The abnormal sex-chromosome constitution XXXY). *Nord. Med.* 71, 105 (1964).

152. Kaplan, H., Aspillaga, M., Shelley, Th. F., Gardner, L. J.: Possible fertility in Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1963 I, 506.
153. Kemp, N. H., Stafford, J. L., Tanner, R. K.: Acute leukaemia and Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1961 II, 434.
154. Kesaree, N., Woolley, P. V.: A phenotypic female with 49 chromosomes presumably XXXX. *J. of Pediatr.* 63, 1099 (1963).
155. Kiessling, W., Hienz, H. A.: Die Bedeutung der zellkernmorphologischen Geschlechtererkennung für die Dermatologie unter besonderer Berücksichtigung des sog. Klinefelter-Syndroms. *Arch. klin. u. exper. Dermat.* 205, 93 (1957).
156. Klinefelter, H. F., Reifenstein, E. C., Albright, F.: Syndrome characterized by gynaecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol.* 2, 615 (1942).
157. Klinger, H. P.: The sex chromatin in fetal and maternal portions of the human placenta. *Acta anat. (Basel)* 30, 371 (1957).
158. Klinger, H. P.: The fine structure of the sex chromatin body. *Exp. Cell Res.* 14, 207 (1958).
159. Klinger, H. P.: The sex chromatin body, its fine structure and behaviour during amitosis or endomitosis. In: *Symposium on Nuclear Sex* (Ed. by Smith, D. R. and Davidson, W. M.), Heinemann, London 1958, p. 20.
160. Klinger, H. P.: Diskussionsbemerkung auf dem "Symposium on sex chromatin". *Acta Cytol. (Philad.)* 6, 53 (1962).
161. Klotz, H. P., Sors, C.: A propos du syndrome de Klinefelter et de son diagnostic précoce prépubertaire. *Ann. Endocr. (Paris)* 19, 128 (1958).
162. Klotz, H. P., Massin, J. P., Chimenes, H., Sors, Ch., Grouchy, J. de: Caryotype pathologique dans une dysgénésie "Non Klinefelterienne" du tubule seminefere-mosaïque XXY/XY. *Sem. Hôp. (Paris)* 38, 3202 (1962).
163. Klotz, H. P., Sors, C., Bydlowski: Syndrome de Klinefelter chez un jeune homme dont le père, le grand-père, et le grand-oncle ont présenté un cancer du testicule. Discussion thérapeutique. *Ann. Endocr. (Paris)* 20, 319 (1959).
164. Kiani, M.: Three triploid chromosome numbers of man. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 43, 285 (1957).
165. Kodani, M.: The supernumerary chromosome of man. *Amer. J. Hum. Genet.* 10, 125 (1958).
166. Kosenow, W.: Neue Ergebnisse der Chromosomenforschung und ihre Bedeutung für die klinische Pathologie. *Arch. Kinderheilk.* 162, 219 (1960).
167. Kosenow, W.: Drumstick-Untersuchungen beim Mongolismus-, Klinefelter- und Klinefelter-Syndrom sowie bei gesunden Familien. *Arch. Kinderheilk.* 109, 152 (1961).
168. Kosenow, W., Niemann, H.: Die Bedeutung der Kerngeschlechtsbestimmung bei Fertilitätsstörungen des Mannes. *Münch. med. Wochschr.* 102, 2032 (1960).
169. Kosenow, W., Pfeiffer, R. A.: Chromosomenstudien an kurzzeitigen Leukocytenkulturen aus peripherem Blut. *Klin. Wochschr.* 39, 151 (1961).

170. Kosenow, W., Pfeiffer, R.A.: Chromosomen-Aberrationen und ihre Bedeutung für die Klinik. Dtsch.med.Wschr. 1962, 1413.
171. Kosenow, W., Pfeiffer, R.A.: Geschlechtsanomalien ohne Mißbildungen des äußeren Genitales. Med. Welt, 1962, 462.
172. Kosenow, W., Pfeiffer, R.A.: Technik und klinische Bedeutung der Chromosomenanalyse des Menschen. Mschr.Kinderheilk. 110, 1 (1962).
173. Kosin, I.L., Ishizaki, H.: Incidence of sex chromatin in Callus domesticus. Science 130, 43 (1959).
174. Lamy, M., Aussannaire, M., Grouchy, J.de, Lalande, J.: Mosaïque XXXY/XXY dans le syndrome de Klinefelter. Ann.Pediatrie 10, 779 (1963).
175. Lancet. (Leading article): More chromosome anomalies. 1960 II, 191.
176. Lancet. (Leading article): Location of the X chromosome 1963 II, 769.
177. Lanman, J.T., Sklarin, B.S., Cooper, H.L., Hirschhorn, K.: Klinefelter's syndrome in a ten-month-old mongolian idiot. New Engl.J. Med. 263, 887 (1960).
178. Laurence, K.M., Ishmael, J., Davies, T.S.: A case of a mentally defective male with XXY sex chromosome constitution. Cytogenetics 2, 50 (1963).
179. Lehmann, O., Forssman, H.: Klinefelter's syndrome and mongolism in the same person. Acta paediat. (Uppsala) 49, 536 (1960).
180. Lejeune, J., Gautier, M., Turpin, R.: Les chromosomes humaines en culture de tissus. C.Rend.Acad.Sci.(Paris) 248, 602 (1959).
181. Lejeune, J., Turpin, R., Gautier, M.: Le Mongolisme premier exemple d'aberration autosomique humaine. Ann.Génét. 1, 41 (1959).
182. Lennox, B.: Indirect assessment of number of x chromosomes in man, using nuclear sexing and colour vision. Brit.Med.Bull. 17, 196 (1961).
183. Lennox, B.: Chromosomes for beginners. Lancet 1961 I, 1046.
184. Lennox, B.: Das Kerngeschlecht der Tumoren. In Overzier, C.: Die Intersexualität, S.463, Thieme, Stuttgart 1961.
185. Lennox, B., Ferguson-Smith, M.A., Mack, W.S., Stewart, J.S.S.: Frequency of Klinefelter's syndrome and the relationship of the chromatin positive and chromatin negative cases. In: Symposium on Nuclear Sex, p.112, London 1958.
186. Lenz, W.: Neue Erkenntnisse aus der Chromosomenforschung beim Menschen. Med.Klin. 25, 1073 (1961).
187. Lenz, W.: Störungen der primären Geschlechtsentwicklung. Mschr.Kinderheilk. 109, 131 (1961).
188. Lenz, W.: Genetisch bedingte Störungen der weiblichen Fortpflanzungsfunktionen. Med. Welt 1962, 16.
189. Lenz, W., Nowakowski, H., Prader, A., Schirren, C.: Die Ätiologie des Klinefelter-Syndroms. Ein Beitrag zur Chromosomenpathologie beim Menschen. Schweiz.med.Wschr. 1959, 727.
190. Lubs, H.A.: Testicular size in Klinefelter's syndrome in men over fifty: Report of a case with XXY/XY mosaicism. New Engl.J.Med. 267, 326 (1962).

191. Lyon, M.F.: Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L). *Nature* (London) 190, 372 (1961).
192. Maclean, N., Hamden, D.G., Court Brown, W.M.: Abnormalities of sex chromosome constitution in newborn babies. *Lancet* 1961 II, 406.
193. Maclean, N., Mitchell, J.M., Hamden, D.G., Williams, J., Jacobs, P.A., Euckton, K.A., Baikie, A.G., Court Brown, W.M., McBride, J.A., Strong, J.A., Close, H.G., Jones, D.C.: A survey of sex-chromosome abnormalities among 4514 mental defectives. *Lancet* 1962 I, 293.
194. Makino, S., Kikuchi, Y., Sasaki, M., Yoshida, M.: A further survey of the chromosomes in the Japanese. *Chromosoma* 13, 148 (1962).
195. Makino, S., Nishimura, I.: Water-pretreatment squash technic. *Stain. Technol.* 27, 1 (1951).
196. Mamunes, P., Lapidus, P.H., Abbott, J.A., Roath, St.: Acute leukaemia and Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1961 II, 26.
197. Mann, J.D., Cahan, A., Gelb, A.G., Fisher, N., Hamper, J., Tippet, P., Sanger, R., Race, R.R.: A sex-linked blood group. *Lancet* 1962 I, 8.
198. Marberger, E., Boccabella, R.A., Nelson, W.O.: Oral smear as a method of chromosomal sex detection. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* (N.Y.) 89, 488 (1955).
199. Marberger, E., Nelson, W.O.: Sexual differences in nuclei of human skin. *J. Clin. Endocrinol.* 14, 763 (1954).
200. Marberger, E., Nelson, W.O.: Geschlechtsbestimmung am Zellkern bei geschlechtlichen Anomalien, mit besonderer Berücksichtigung des Klinefelter-Syndroms. *Endokrinologie* 35, 9 (1957).
201. Matthey, R.: Chromosomes et intersexualité chez l'homme. *Gynaecologia* 155, 287 (1963).
202. Mc Cullagh, D.R., Walsh, E.L.: Experimental hypertrophy and atrophy of the prostate gland. *Endocrinology* 19, 466 (1935).
203. McGovern, J.H., Marshall, V.F.: Three cases of true hermaphroditism. *J. of Urol.* 88, 680 (1962).
204. Merrill, J.A., Ramsey, J.E.: zit. nach Blank et al. 1964 (35).
205. Miles, C.P.: Size of the sex-chromatin body. *Lancet* 1962 II, 660.
206. Miles, C.P., Luzzatti, L., Storey, S.D., Peterson, C.D.: A male pseudohermaphrodite with a probable XO/XXY mosaicism. *Lancet* 1962 II, 455.
207. Miller, O.J.: Sex determination: the sex chromosomes and the sex chromatin pattern. *Fertility and Sterility* 13, 93 (1962).
208. Miller, O.J.: Sex determination, sex differentiation and sex chromosome aberration in man. *Acta Cytol.* (Philad.) 7, 148 (1963).
209. Miller, O.J., Breg, R., Jailer, J.W.: XO/XY mosaicism and abnormal gonadal differentiation. *Human Chromosome Newsletter* 1, 6 (1960) (quoted with authors permission).
210. Miller, O.J., Breg, W.R., Schmickel, R.D., Tretter, W.: A family with an XXXY male, a leukemic male and two 21-trisomic mongoloid females. *Lancet* 1961 II, 78.
211. Mittwoch, U., Delhanty, J.D.A.: Nuclear sex in triploid XXY human cells. *Lancet* 1961 II, 552.

212. Moorhead, P.S., Defendi, V.: Asynchrony of DNA synthesis in chromosomes of human diploid cells. *J. Cell Biol.* 16, 202 (1963).
213. Moorhead, P.S., Nowell, P.C., Mellman, W.J., Battips, D.M., Hungerford, D.A.: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.* 20, 613 (1960).
214. Moore, K.L.: Sex reversal in newborn babies. *Lancet* 1959 I, 217.
215. Moore, K.L., Barr, M.L.: The morphology of the nerve cell nucleus in mammals, with special reference to the sex chromatin. *J. Comp. Neurol.* 98, 213 (1953).
216. Moore, K.L., Barr, M.L.: Nuclear morphology, according to sex, in human tissues. *Acta anat. (Basel)* 21, 197 (1954).
217. Moore, K.L., Barr, M.L.: Smears from the oral mucosa in the detection of chromosomal sex. *Lancet* 1955 II, 57.
218. Moore, K.L., Graham, M.A., Barr, M.L.: The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from the skin biopsy. *Surg. Gynec. Obstet.* 96, 641 (1953).
219. Morgan, J.F., Morton, M.J., Parker, R.C.: Nutrition of animal cells in tissue culture. Initial studies on a synthetic medium. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 73, 1 (1950).
220. Morgan, T.H., Bridges, C.B., Sturtevant, A.H.: The genetics of *Drosophila melanogaster*. *Bibliogr. Genet.* 2, 1 (1925).
221. Morishima, A., Grumbach, M., Taylor, J.H.: Asynchronous duplication of human chromosomes and the origin of sex chromatin. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 48, 756 (1962).
222. Mosier, D.H., Scott, L.W., Cotter, L.H.: The frequency of the positive sex chromatin pattern in males with mental deficiency. *Pediatrics* 25, 291 (1960).
223. Muldal, S., Ockey, C.H.: The "double male": a new chromosome constitution in Klinefelter's Syndrome. *Lancet* 1960 II, 492.
224. Muldal, S., Ockey, C.H., Thompson, M., White, L.L.R.: "Double male" - A new chromosome constitution in the Klinefelter Syndrome. *Acta endocrinol.* 39, 183 (1962).
225. Myers, L.M.: Sex chromatin in teratomas. *J. Path. Bact. (Edinb.)* 78, 43 (1959).
226. Nachtsheim, H.: Chromosomenaberrationen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Entstehung von Mißbildungen. *Naturwissenschaften* 49, 265 (1962).
227. Nelson, W.O.: Sex differences in human nuclei with particular reference to the "Klinefelter syndrome", gonadal agenesis and other types of hermaphroditism. *Acta endocrinol. (Kbh.)* 23, 227 (1956).
228. Nelson, W.O.: The "Klinefelter syndrome". *Fertility and Sterility* 8, 527 (1957).
229. Nelson, W.O., Boccabella, R.A.: Application of the sex chromatin test. *Fertility and Sterility* 8, 333 (1957).
230. Nelson, W.O., Heller, C.G.: Hyalinization of seminiferous tubules associated with normal or failing Leydig-cell function: Microscopic picture in the testis and associated changes in the breast. *J. clin. Endocrinol.* 5, 13, (1945).

1. Netter, A., Lambert, A., Lambruso, P., Trévoux, R., Delzant, G., Grouchy, J. de, Lamy, M.: Dysgénésie gonadique avec chromosomes XY. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. (Paris) 76, 275 (1960).
22. Noelle, H.: Über die Zellkernstruktur der Haut-, Leydig- und Sertoli-zellen beim chromatin-positiven M. Klinefelter. Klin. Wschr. 1958, 459.
23. Nowakowski, H., Lenz, W., Bergman, S., Reitalu, J.: Chromosomenbefunde beim Klinefelter-Syndrom. Acta endocrinol. (Kbh.) 30, 296-320 (1959).
24. Nowakowski, H., Lenz, W., Parada, J.: Diskrepanz zwischen Chromatinbefund und genetischem Geschlecht beim Klinefelter-Syndrom. Acta endocrinol. (Kbh.) 30, 296-320 (1959).
25. Nowell, P. C.: Differentiation of human leukemic leukocytes in tissue culture. Exp. Cell Res. 19, 267 (1960).
26. Ohno, S.: Diskussionsbemerkung auf dem "Symposium on sex chromatin". Acta Cytol. (Philad.) 6, 54 (1962).
27. Ohno, S.: Dynamics of the condensed female X chromosome. Lancet 1963 I, 273.
28. Ohno, S.: Relationship of the ambivalent nature of the mammalian X chromosome to the phenotypic expression of X-linked genes as well as genes translocated to the X. Referat, gehalten auf dem 8. Kongress der Gesellschaft für Konstitutionsforschung am 21. Okt. 1963.
29. Ohno, S., Kaplan, W. D., Kinoshita, R.: Formation of the sex chromatin by a single X-chromosome in liver cells of Rattus norvegicus. Exp. Cell Res. 18, 415 (1959).
30. Ohno, S., Kaplan, W. D., Kinoshita, R.: On the sex chromatin of Gallus domesticus. Exp. Cell Res. 19, 180 (1960).
31. Ohno, S., Makino, S.: The 'single-X' nature of sex chromatin in man. Lancet 1961 I, 73.
32. Ohno, S., Imajino, J. M., Kaplan, W. D., Kinoshita, R.: Nucleolus-organizers in the causation of chromosomal anomalies in man. Lancet 1961 II, 123.
33. Oikawa, K., Blizzard, R. M.: Chromosomal studies of patients with congenital anomalies simulating those of gonadal aplasia. Including a case of true gonadal and sex reversal. New Engl. J. Med. 264, 1009 (1961).
34. Overzier, C.: Theorie der Initial- und Dauerinduktionswirkung der Gonaden. Acta endocrinol. (Kbh.) 21, 97 (1956).
35. Overzier, C.: Über die Bedeutung und Beweiskraft der Kerngeschlechtsdiagnostik. Klin. Wschr. 1961, 557.
36. Overzier, C.: Klinik der Störungen der embryonalen Geschlechtsdifferenzierung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 64, 425 (1958).
37. Overzier, C. (Herausg.): Die Intersexualität. Thieme, Stuttgart 1961.
38. Overzier, C.: Das sog. echte Klinefelter-Syndrom. Internist 4, 1 (1963).
39. Overzier, C.: Referat, gehalten auf dem IVth World Congress of Gynecology and Obstetrics, Buenos Aires-Mar del Plata, Sept. 1964.
40. Packer, A. H.: The presence of sex chromatin in cells of human embryos. J. Anat. 91, 369 (1957).

251. Pasqualini, R.Q., Vidal, G., Bur, G.E.: Psychopathology of Klinefelter's syndrome. Review of thirty-one cases. *Lancet* 1957 II, 164.
252. Patau, K.: The identification of individual chromosomes especially in man. *Amer.J.Hum.Genet.* 12, 250 (1960).
253. Patau, K.: Chromosome identification and the Denver report. *Lancet* 1961 I, 933.
254. Penrose, L.S.: The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J.Genetics* 27, 219 (1933).
255. Pfeiffer, R.A.: Beitrag zum Erscheinungsbild der XXXY-Konstitution. *Zeitschr.f.Kinderheilk.* 87, 356 (1962).
256. Pfeiffer, R.A.: Doppelte Aneuploidie (Trisomie 21 und XXY) bei einem Säugling. *Arch.Kinderheilk.* 171, 69 (1964).
257. Pliess, G.: Praenatale Schäden. *Erg.Inn.Med.u.Kinderheilk.* 17, 263 (1962).
258. Plunkett, E.R., Barr, M.L.: Congenital testicular hypoplasia. *Anat.Rec.* 124, 348 (1956).
259. Plunkett, E.R., Barr, M.L.: Cytologic tests of sex in congenital testicular hypoplasia. *J.Clin.Endocrinol.* 16, 829 (1956).
260. Plunkett, E.R., Barr, M.L.: Testicular dysgenesis affecting the seminiferous tubules principally, with chromatin-positive nuclei. *Lancet* 1956 II, 853.
261. Polani, P.E., Bishop, P.M.F., Lennox, B., Ferguson-Smith, A.M., Stewart, J.S.S., Prader, A.: Colour vision studies and the X-chromosome constitution of patients with Klinefelter's Syndrome. *Nature (London)* 182, 1092 (1958).
262. Polani, P.E., Hunter, W.F., Lennox, B.: Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of the aorta. *Lancet* 1954 II, 120.
263. Polani, P.E., Lessof, M.H., Bishop, P.M.F.: Colour-blindness in "ovarian agenesis". *Lancet* 1956 II, 118.
264. Prader, A.: In Labhardt, A.: *Klinik der inneren Sekretion*. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.
265. Prader, A., Mürset, G., Hauschteck, E.: Das XXXY-Syndrom. *Arch.Kinderheilk.* 171, 69 (1964).
266. Prader, A., Schneider, J., Züblin, W., Frances, J.M., Riedi, K.: Die Häufigkeit des echten, chromatin-positiven Klinefelter-Syndroms und seine Beziehungen zum Schwachsinn. *Schweiz.med.Wschr.* 1958, 917.
267. Prince, R.H.: Sex and the cell nucleus. M.Sc.thesis Univ.Western Ontario, 1952.
268. Prince, R.H., Graham, M.A., Barr, M.L.: Nuclear morphology, according to sex, in macacus rhesus. *Anat. Rec.* 122, 153 (1955).
269. Raboch, J.: Thirty-one men with female sex chromatin. *J.Clin.Endocrinol.* 17, 1429 (1957).
270. Raboch, J.: A clinical study of 100 chromatin-positive men. *Fertility a.Sterility* 15, 331 (1964).

291. Scherz, R.G., Roeckel, I.E.: The XXXY syndrome. A report of a case and review of the literature. *J. Pediatr.* 63, 1093 (1963).
292. Schirren, C.: Das Klinefelter-Syndrom als Fertilitätsstörung des Mannes. *Hautarzt* 8, 16 (1957).
293. Schirren, C.: Zur Problematik des Klinefelter-Syndroms. *Arch. klin. exp. Derm.* 211, 134 (1960).
294. Schuster, J., Motulsky, A.G.: A new karyotype (XX/XY/XO mosaicism) in a true hermaphrodite. *Clin. Res.* 10, 110 (1962).
295. Nagel, S.J., Nelson, W.O.: Developmental aspects of human hermaphroditism: The significance of sex chromatin patterns. *J. Clin. Endocrinol.* 17, 676 (1957).
296. Serz, D.M., Ferguson-Smith, M.A., Lennox, B., Paul, J.: Representation of the X chromosome in intermitotic nuclei in man. *Nature (London)* 182, 124 (1958).
297. Shah, P.N., Naik, S.N., Mahajan, D.M., Dave, M.J., Paymaster, J.C.: A new variant of human intersex with discussion on developmental aspects. *Brit. Med. J.* 2, 474 (1961).
298. Siebenmann, R.: Hodenmorphologie und chromosomales Geschlecht beim Klinefelter-Syndrom. *Schweiz. med. Wschr.* 1957, 302.
299. Siebenmann, R.: Die Gonadendysgenesien: Klinefeltersyndrom, Turnersyndrom und echter Hermaphroditismus. *Virchows Arch. path. Anat.* 331, 417-440 (1958).
300. Siebenmann, R., Prader, A.: Das echte Klinefelter-Syndrom vor der Pubertät. *Schweiz. med. Wschr.* 1958, 607.
301. Siebner, H., Schöck, V.: Pseudohermaphroditismus masculinus mit Gonadendysgenese bei Chromosomenmosaik (XO/XY/XXY/XX). *Dtsch. med. Wschr.* 89, 1063 (1964).
302. Sohval, A.R., Gabrilove, J.L., Gaines, J.A., Soffer, L.J.: Observations on the sex chromatin in testicular disorders. *J. Mount Sinai Hosp. (N.Y.)* 23, 647 (1956).
303. Sohval, A.R., Gaines, J.A.: Observations on the testicular sex-chromatin pattern in male infertility. *Fertility a. Sterility* 9, 334 (1958).
304. Sohval, A.R.: Sex chromatin, chromosomes, and male infertility. *Fertility a. Sterility* 14, 180 (1963).
305. Solomon, I.L., Green, O.C.: The chromosome count in a true hermaphrodite. *J. Pediatr.* 63, 333 (1963).
306. Starck, D.: Embryologie. Thieme, Stuttgart 1955.
307. Stern, C.: Colour blindness in Klinefelter's Syndrome. *Nature (London)* 183, 1452 (1959).
308. Stewart, J.S.S.: Medullary gonadal dysgenesis (chromatin-positive Klinefelter's syndrome). A genetically determined condition with eunuchoid measurements but early epiphyseal closure. *Lancet* 1959 I 1176.
309. Stewart, J.S.S.: The X chromosome of man. *Lancet* 1962 II, 1269.
310. Stewart, J.S.S., Ferguson-Smith, M.A., Lennox, B., Mack, W.S.: Klinefelter's syndrome: Genetic studies. *Lancet* 1958 II, 117.

311. Stewart, J.S.S.: Genetic factors on the X chromosome. *Lancet* 1961 II, 117.
312. Stewart, J.S.S.: Mechanism of non-disjunction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (London) 194, 258 (1962).
313. Stimson, C.W.: Paper presented at a meeting of the American Society of Human Genetics, New York, July 1963.
314. Tabata, T., Fedoroff, S., Gerrard, J.W.: Klinefelter's syndrome due to XYY chromosome anomaly. *Canad. Med. Ass. J.* 90, 590 (1964).
315. Takahashi, M.: Sex difference found in nuclear morphology of nerve cells of some mammals. *Zool. Mag.* 61, 26 (1952).
316. Tanaka, Y.: Genetics of the silkworm, *Bombyx mori*. *Adv. Genetics* 5, 101 (1953).
317. Tanner, J.M., Prader, A., Habich, H., Ferguson-Smith, M.A.: Genes on the Y chromosome influencing rate of maturation on man. Skeletal age studies in children with Klinefelter's (XXY) and Turner's (XO) syndrome. *Lancet* 1959 II, 141.
318. Thuline, H.C.: *Zit. nach Day et al.*, 1963 (71).
319. Tjio, J.H., Levan, A.: The chromosome number in man. *Hereditas* 42, 1 (1956).
320. Tjio, J.H., Puck, T.T.: Genetics of somatic mammalian cells. II. Chromosome constitution of cells in tissue culture. *J. Exp. Med.* 108, 259 (1958).
321. Tjio, J.H., Puck, T.T.: The somatic chromosomes in man. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 44, 1229 (1958).
322. Tjio, J.H., Puck, T.T., Robinson, A.: The somatic chromosomal constitution of some human subjects with genetic defects. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 45, 1008 (1959).
323. Tjio, J.H., Whang, J.: Chromosome preparations of bone marrow cells without prior in vitro culture or in vitro colchicine preparations. *Stain. Technol.* 37, 17 (1962).
324. Tobias, P.V.: Extra-chromosomal chromatin in the germ cells. *S. Afr. J. Med. Sci.* 19, 57 (1954).
325. Tobias, P.V.: Sexing tests and sex-chromosomes. *Leech (Johannesburg)* 27, 7 (1958).
326. Though, I.M., Court Brown, W.M., Baikie, A.G., Buckton, K.E., Harnden, D.G., Jacobs, P.A., King, M.J., Mc Bride, J.A.: Cytogenetic studies in chronic myeloid leukaemia and acute leukaemia associated with mongolism. *Lancet* 1961 I, 411.
327. Turpin, R., Lafourcade, J., Cruveiller, J., Lejeune, J., Bocquet, L., Hoppeler, A., Guibert, C.: Dysgénésie gonado-somatique XXXY. Observation néo-natale. *Bull. Soc. Méd. Hôp. (Paris)* 113, 916 (1962).
328. Vague, J., Simonin, R., Stahl, A., Müller, M., Payan, H., Fenasse, R.: Syndrome de Klinefelter, débilité mentale, discrète atrophie cérébrale, caryotype XYY. *Ann. Endocr. (Paris)* 22, 988 (1961).
329. Warkany, J., Chu, E.H.Y., Kander, E.: Male pseudohermaphroditism and chromosomal mosaicism. *Amer. J. Dis. Child.* 104, 172 (1962).

330. Wassmuth, M.P.: Das Klinefelter-Syndrom. Übersicht mit kasuistischem Beitrag. Medizinische 1959, 2162.
331. Waxman, S.H., Gartler, S.M., Kelley, V.C.: Apparent masculinization of the female fetus diagnosed as true hermaphroditism by chromosomal studies. J. Pediatr. 60, 540 (1962).
332. Waxman, S.H., Kelley, V.C., Gartler, S.M., Burt, B.: Chromosome complement in a true hermaphrodite. Lancet 1962 I, 161.
333. Wegmann, Th.G., Smith, D.W.: Incidence of Klinefelter's syndrome among juvenile delinquents and felons. Lancet 1963 I, 274.
334. Westergaard, M.: The mechanism of sex determination in dioecious flowering plants. Adv. Genetics 9, 217 (1958).
335. Wiedemann, H.R., Tolksdorf, M., Romatowski, H.: Ergebnisse hämatomorphologischer Kerngeschlechts-Diagnosen bei Intersexen und sonstigen Anomalien auf dem Gebiete der Sexualentwicklung. Ärztl. Wschr. 1957, 857.
336. Willemse, C.H., Brink, J.M. van, Los, P.L.: XY/XO mosaicism. Lancet 1962 I, 488.
337. Witschi, E.: Studien über die Geschlechtsbestimmung bei Fröschen. Arch. mikrosk. Anat. 86, 1 (1914).
338. Witschi, E., Opitz, J.M.: Grundlagen der Intersexualität. In Overzier, C.: Die Intersexualität, S. 17, Thieme, Stuttgart 1961.
339. Wright, S.W., Day, R.W., Mosier, H.D., Koons, A., Mueller, H.: Klinefelter's syndrome, Down's syndrome (mongolism) and twinning in the same sibship. J. Pediatr. 62, 217 (1963).

LEBENS LAUF

Am 15. Mai 1936 wurde ich als Sohn des Studienrats Dr. Hermann Mörchen und seiner Ehefrau Gertrud geb. Wilhelmy in Frankenberg/Eder geboren. Von Herbst 1942 an besuchte ich in Frankenberg die Volksschule und wechselte im Herbst 1946 an die dortige Edertal-Schule über. Von November 1951 an besuchte ich das Goethe-Realgymnasium in Frankfurt/Main, wo ich 1956 die Reifeprüfung bestand.

Vom Sommersemester 1956 an studierte ich Medizin in Frankfurt/Main, 1958 hier Physikum. Nach Semestern in Freiburg i.Brsg. und Marburg/Lahn ging ich im Sommersemester 1960 nach Frankfurt/Main zurück und legte hier 1962 die ärztliche Prüfung ab. Im Juni 1964 wurde mir die Bestallung als Arzt erteilt.

Seit Juni 1964 bin ich als Assistenzarzt am Pathologisch-Bakteriologischen Institut der Städtischen Kliniken in Darmstadt tätig.

Ruprecht Mörchen

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

- Prof. Dr. med. D. Starck, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. R. Ortmann, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. H. Frick, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. K. Wezler, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. K. Felix, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. L. Roka, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. G. Kahlau, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. P. Holtz, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. K. Herzberg, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. E. Landes, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. A. W. Schwenzer, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. L. Heller, Frankfurt/Main
Prof. Dr. phil. nat. B. Rajewsky, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. W. Artelt, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. F. Böhner, Freiburg i.Brsg.
Prof. Dr. med. L. Heilmeyer, Freiburg i.Brsg.
Prof. Dr. med. H. Krauss, Freiburg i.Brsg.
Prof. Dr. med. J. Frey, Freiburg i.Brsg.
Prof. Dr. med. E. Bock, Marburg/Lahn
Prof. Dr. med. F. Hartmann, Marburg/Lahn
Prof. Dr. med. F. Linneweh, Marburg/Lahn
Prof. Dr. med. H. Huber, Marburg/Lahn
Prof. Dr. med. B. de Rudder, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. F. Hoff, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. J. Zutt, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. R. Mittermaier, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. J. v. Reckow, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. F. Wiethold, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. R. Thiel, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. E. Güntz, Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. R. Altmann, Frankfurt/Main

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Chromosomenanalysen bei acht Patienten
mit Klinefelter-Symptomatik.

Mit einer Übersicht über den Stand der Chromosomenpathologie des Menschen

in der Universitäts-Hautklinik in Frankfurt/Main unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. E. Landes ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Langen, den 1. 7. 1965

